



8 – 11 de Septiembre, 2019
Hotel Santa Cruz
Santa Cruz, Chile

**XXXIV Reunión
Anual Sociedad
Chilena de
Ciencias
Fisiológicas**
Programa y Libro de
Resúmenes



XXXIV Reunión Anual Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Programa y Libro de Resúmenes

**8 – 11 de Septiembre, 2019
Hotel Santa Cruz, Santa Cruz, Chile**



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Estimados colegas,

En representación del Directorio es un placer saludarlos y darles una cordial bienvenida a la XXXIV Reunión Anual de la Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas (SCHCF).

Nuestra reunión será desarrollada en un ambiente cálido y de mucha actividad en donde discutiremos abiertamente nuestros resultados experimentales además de compartir con colegas del país y del extranjero. Esta actividad es la más relevante de nuestra Sociedad cada año y sin duda es un momento de generación de nuevas ideas y el inicio de promisorias oportunidades de colaboración.

La fisiología es un polo de referencia en investigación en medicina, biología, y áreas relacionadas, enriquecida por su diversificación desde la clásica fisiología sistémica a la fisiología celular, molecular y traslacional. Es en este contexto en el cual los objetivos de la SCHCF incluyen potenciar el desarrollo de las ciencias fisiológicas en Chile, en la región y a nivel internacional. Nuestra misión es encantar a nuevos fisiólogos y dar espacios para reconocer a nuestros mentores mostrando nuestro progreso en pro del desarrollo de oportunidades.

Los insto a inspirarse también en las actividades venideras en torno a la SCHCF teniendo como objetivo primordial el facilitar oportunidades para los demás y aprender de todos nosotros haciéndonos crecer como comunidad científica.

Esperamos que esta XXXIV Reunión Anual sea una experiencia enriquecedora, fortalezca los ánimos y resulte en un impacto permanente en nosotros como personas y en nuestro quehacer diario. Invitamos a todos quienes aun no son Socios, a incorporarse en este desafío.

Gracias por ser un *Socio Activo* en la Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas.

Luis Sobrevia
Presidente

Septiembre, 2019



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Programa at a glance					
	Domingo 8	Lunes 9	Martes 10	Miércoles 11	
0900		Simposio 3 (DOIPLA) Maternal and fetus communication	Simposio 5 (REECPAL) Avances in fisiopatología cardiopulmonar	Simposio 8 Investigadores jóvenes	
1015	<i>Inscripción</i>			<i>Café</i>	
1030				Simposio 9	
1040		<i>Café</i>	<i>Café</i>	Obesidad y diabetes: patologías de multi- impacto: Efectos sobre la placenta, niños, adultos y microbiota	
1100		Plenaria 3 – A Myatt	Plenaria 4 – G García-Rivas		
1140		PTP-2	PTP-5		
1150				Plenaria 5 – S Lavanderos	
1230			<i>Almuerzo</i>	<i>Almuerzo</i>	Clausura – Z Pedrozo
1400		Bienvenida – L Sobrevia	Simposio 4	Simposio 6	
1410	Plenaria 1 - L Myatt	Musculoskeletal plasticity: coordinated machinery in health and disease	Ciencia y biotecnología asociada a los dos florecimientos algales nocivos endémicos de la macro Región Austral de Chile		
1450	Simposio 1 (DOIPLA) Extracellular vesicles and cell communication				
1540		<i>Café</i>	<i>Café</i>		
1600		Actividad con Comunidad	Simposio 7	<i>Bus regreso a Santiago</i>	
1630	<i>Café</i>	& PTP-3	Canales y transportadores		
1650	Plenaria 2 – G Torre				
1730	Simposio 2 (DOIPLA)				
1740	Inflammation and		PTP-6		
1830	obesity/diabetes mechanisms		AGS Asamblea General Socios		
1915	Conferencia inaugural – C Vergara				
2000	<i>Cena inaugural</i>	<i>Cena</i>	<i>Cena clausura</i>		
2130	Comunicaciones póster 1	Comunicaciones póster 2	Comunicaciones póster 3		
	PTP-1	PTP-4	PTP-7		



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas



XXXIV Reunión Anual SOCIEDAD CHILENA DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS Latinoamericano de Diabetes y Obesidad en el Embarazo (DOIPLA)

**Septiembre 8–11, 2019
Hotel Santa Cruz, Santa Cruz**

Invitados

L Myatt (USA)
G Torre (México)
C Vergara (Chile)
A Myatt (USA)
G García-Rivas (México)
S Lavandero (Chile)
L Elizondo (México)
U Markert (Alemania)
C Motta-Mejia (Inglaterra)
N Kandzija (Inglaterra)
J Cleal (Inglaterra)
P Murthi (Australia)
M Faas (Holanda)
T Sáez (Canadá)
R Kahan (Inglaterra)
A Sferruzi-Perri (Inglaterra)

Simposios

Extracellular vesicles and cell communication
Inflammation and obesity/diabetes mechanisms
Maternal and fetus communication
Musculoskeletal plasticity in health and disease
Avances en fisiopatología cardiopulmonar
Florecimientos algales endémicos en Chile
Canales y transportadores
Investigadores jóvenes
Obesidad y diabetes, patologías con multi-impacto

www.cienciasfisiologicas.cl

 [@cienciasfisiologicas.cl](https://www.facebook.com/cienciasfisiologicas.cl)

 [@SocFisiolChile](https://twitter.com/SocFisiolChile)

 [@SocFisolChile](https://www.instagram.com/SocFisolChile)

Auspicio

Universidad del Bío-Bío (Chile)
Universidad de Valparaíso (Chile)
TecMonterrey (México)
STALab+
MundoLab



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Auspiciadores



Universidad del Bío-Bío
(Chile)



Universidad de Valparaíso
(Chile)



Tecnológico de Monterrey
(México)

Empresas



stalab.cl



mundolab.cl



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Programa general

**XXXIV Reunión Anual Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas (SCHCF)
Latinoamericano de Diabetes y Obesidad en el Embarazo (DOIPLA)**

Día 1 – Domingo 8 de Septiembre, 2019

- 11:30 *Inscripciones*
- 14:00-14:10 Bienvenida del Presidente SCHCF (Luis Sobrevia)
- 14:10-14:50 **Conferencia plenaria 1**
Leslie Myatt (Oregon Health and Science University, USA)
Trophoblast respiration and fuel flexibility with obesity and gestational diabetes
- 14:50-16:30 **Simposio 1: Extracellular vesicles and cell communication**
Coordinador: DOIPLA / Luis Sobrevia (Pontificia Universidad Católica de Chile)
- 14:50 **Tamara Sáez** (University of Alberta, Canada)
Vascular dysfunction in complicated pregnancies: role for exosomes and beyond
- 15:15 **Neva Kandzija** (University of Oxford, UK)
Placental syncytiotrophoblast extracellular vesicles in gestational diabetes mellitus
- 15:40 **Udo Markert** (Jena University Hospital, Germany)
Trophoblast-immune cell communication via microRNA transported in extracellular vesicles
- 16:05 **Carolina Motta-Mejia** (University of Oxford, UK)
Potential biomarkers of preeclampsia in placental extracellular vesicles
- 16:30-16:50 *Café*
- 16:50-17:30 **Conferencia plenaria 2**
Guillermo Torre (TecSalud, Tecnológico de Monterrey, México)
The role of B cells in heart failure and implications for future immunomodulatory treatment strategies
- 17:30-19:10 **Simposio 2: Inflammation and obesity/diabetes mechanisms**
Coordinador: DOIPLA / Luis Sobrevia (Pontificia Universidad Católica de Chile)
- 17:30 **Marijke Faas** (University of Groningen, The Netherlands)
Preeclampsia and inflammation



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

- 17:55 **Gerardo García-Rivas** (Tecnológico de Monterrey, México)
Integrative analysis of lipidomic, cytokines, and irisin plasma levels allows definition of cardiometabolic risk factors clusters in children and adolescents with obesity
- 18:20 **Padma Murthi** (Monash University, Australia)
Placental formyl peptide receptor-2: a molecular link for inflammasome activation and endothelial dysfunction in diabetes affected pregnancies
- 18:45 **Raheela Khan** (University of Nottingham, UK)
The inflammasome complex in pregnancy
- 19:15-20:00 **Conferencia inaugural**
Cecilia Vergara (Universidad de Chile)
Some examples of my work and comments on mentoring
- 20:00-21:30 *Cena Inaugural*
- 21:30 **Comunicaciones póster 1 (CP1 – CP17)**
Reunión con expositores 1 (previa inscripción)

Día 2 – Lunes 9 de Septiembre, 2019

- 09:00-11:00 **Simposio 3: Maternal and fetus communication**
Coordinador: DOIPLA / Luis Sobrevia (Pontificia Universidad Católica de Chile)
- 09:00 **Jane Cleal** (University of Southampton, UK)
Maternal vitamin D and the placental epigenome, transcriptome and proteome
- 09:25 **Amanda Sferruzzi-Perri** (University of Cambridge, UK)
Placental mechanisms regulating maternal-fetal resource allocation during normal and obese pregnancies
- 09:50 **Paola Casanello** (Pontificia Universidad Católica de Chile)
Effect of gestational PUFAs supplementation on the offspring adiposity in a context of maternal obesity: role of placenta and neonatal innate immune cells
- 10:15 **Marcelo Fariás** (Pontificia Universidad Católica de Chile)
Vitamin D deficiency and pregnancy complications: potential mechanisms of increased maternal and perinatal risk
- 10:40-11:00 *Café*
- 11:00-11:40 **Conferencia plenaria 3**



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Angela Myatt (Oregon, USA)

The role of librarians in evidence-based practice: finding the best evidence

11:40-12:30 **Reunión con expositores 2** (previa inscripción)

12:30-14:00 *Almuerzo*

14:00-15:40 **Simposio 4: Musculoskeletal plasticity: coordinated machinery in health and disease**
Coordinadora: Sonja Buvinic (Universidad de Chile)

14:00 **Paola Llanos Vidal** (Universidad de Chile)

Cholesterol, ABCA1 and inflammasome: new molecular targets of skeletal muscle insulin resistance

14:25 **Kornelius Kupczik** (Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Germany and Universidad de Chile)

Form-function relations in the masticatory apparatus of wolves and dogs: from biting to muscle-bone plasticity

14:50 **Claudio Cabello-Verrugio** (Universidad Andrés Bello)

Skeletal muscle dysfunction in chronic liver diseases (CLD): new soluble factors and molecular mechanisms

15:15 **Sonja Buvinic Radic** (Universidad de Chile)

Muscle-Bone crosstalk at the masticatory system: unveiling molecular mediators in health and disease

15:40-16:00 *Café*

16:00 **Actividad con la comunidad**
Reunión con expositores 3 (previa inscripción)

20:00-21:30 *Cena*

21:30 **Comunicaciones póster 2 (CP18 – CP34)**
Reunión con expositores 4 (previa inscripción)

Día 3 – Martes 10 de Septiembre, 2019

09:00-11:00 **Simposio 5: Avances en fisiopatología cardiopulmonar**
Coordinadora: REECPAL / Zully Pedrozo (Universidad de Chile)

09:00 **Paulina Donoso Laurent** (Universidad de Chile)

Dieta alta en grasa produce arritmias ventriculares espontáneas en ratones

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas, Canadá 253, Providencia, Santiago 7500782, Chile

E-Mail: secretariashcf@gmail.com – URL: www.cienciasfisiologicas.cl

Tel. 56-2-2354 8117/8



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

- 09:25 **Mauricio Henríquez Luna** (Universidad de Chile)
Nueva vía purinérgica vascular y tratamiento anti-purinérgico en hipertensión arterial pulmonar
- 09:50 **Zully Pedrozo Cibils** (Universidad de Chile)
Regulación de la tubulogénesis y la función cardiaca a través del mecanosensor policistina-1
- 10:15 **Claus Behn Thiele** (Universidad de Chile)
High lethality in Chilean mining. Internal Timing System (ITS) alterations possibly being involved
- 10:40-11:00 *Café*
- 11:00-11:40 **Conferencia plenaria 4**
Gerardo García-Rivas (TecSalud, Tecnológico de Monterrey, México)
Energy metabolism in cardio metabolic diseases
- 11:40-12:30 **Reunión con expositores 5** (previa inscripción)
- 12:30-14:00 *Almuerzo*
- 14:00-15:40 **Simposio 6: Ciencia y biotecnología asociada a los dos florecimientos algales nocivos (FAN) endémicos de la macro Región Austral de Chile**
Coordinador: Néstor Lagos (Universidad de Chile)
- 14:00 **Edio Maldonado** (Universidad de Chile)
Recombinante de metilidos de Proteína Fosfatasa 2A: receptor natural de las toxinas presentes en el veneno diarreico de marisco (VDM)
- 14:25 **Joaquín Sepúlveda** (Universidad de Chile)
Aplicación de la enzima PP2A(r) para la detección y cuantificación de toxinas presentes en el VDM
- 14:50 **Miguel Del Campo** (Universidad de Chile)
Toxinas paralizantes como moduladores de la actividad nerviosa simpática, implicancias en fertilidad
- 15:15 **Jaime Hinzpeter** (Universidad de Chile)
Gonyautoxin: Pain management after intra and peri articular infiltration
- 15:40-16:00 *Café*
- 16:00-17:40 **Simposio 7: Canales y transportadores**
Coordinador: Diego Varela (Universidad de Chile)



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

- 16:00 **Marcelo Catalán** (Universidad Austral de Chile)
Mecanismo de secreción de fluido dependiente de cAMP en glándulas exocrinas
- 16:25 **Carlos Flores** (Centro de Estudios Científicos, CECs)
Secreción de aniones en la fisiología de las vías aéreas
- 16:50 **Felipe Simón** (Universidad Andrés Bello)
Papel del canal TRPM7 en la disfunción endotelial
- 17:15 **Diego Varela** (Universidad de Chile)
Control del calcio intracelular durante la respuesta de lucha o huida
- 17:40-18:30 **Reunión con expositores 6** (previa inscripción)
- 18:30-19:30 *Asamblea General de Socios (AGS)*
- 20:00-21:30 *Cena*
- 21:30 **Comunicaciones póster 3 (CP35-CP52)**
Reunión con expositores 7 (previa inscripción)

Día 4 – Miércoles 11 de Septiembre, 2019

- 09:00-10:15 **Simposio 8: Simposio de investigadores jóvenes**
Coordinadora: Paola Llanos (Universidad de Chile)
- 09:00 **Carol San Martín** (Universidad Mayor)
Influence of vitamin D receptor polymorphism in P-glycoprotein expression in mild cognitive impairment patients: Possible role in beta amyloid clearance
- 09:25 **Andrea Del Campo** (Pontificia Universidad Católica de Chile)
Potential role of the mitochondrial unfolded protein response as an early marker of sarcopenia
- 09:50 **Carla Basualto** (Universidad de Aysén)
Mitochondria: morphology, function and disease
- 10:15-10:30 *Café*
- 10:30-11:45 **Simposio 9: Obesidad y diabetes, patologías de multi-impacto: Efectos sobre la placenta, niños, adultos y microbiota**
Coordinador: Fabián Pardo (Universidad de Valparaíso)



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

- 10:30 **Martin Gottelan** (Universidad de Chile)
Microbioma en diabetes
- 10:55 **Ivo Carrasco-Wong** (Universidad de Valparaíso)
Estructura placentaria en diabetes mellitus gestacional
- 11:20 **Fabián Pardo** (Universidad de Valparaíso)
Obesidad y ganancia excesiva de peso durante el embarazo y sus consecuencias en la función endotelial placentaria
- 11:50-12:30 **Conferencia plenaria 5**
Sergio Lavandero (Universidad de Chile)
New insights of the role non-canonical renin-angiotensin-system in cardiac diseases
- 12:30 Clausura Vice-Presidente SCHCF (Zully Pedrozo)
- 16:00 *Bus de regreso a Santiago*



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Resúmenes

Conferencia Inaugural

Vergara C

Some examples of my work and comments on mentoring

Biology Department, Faculty of Sciences, University of Chile.

An important goal of the Chilean Society of Physiological Sciences has been to encourage the participation of students in the annual meeting and other “corporate” activities. On the other hand, mentoring students is not an aspect that in general we discuss as organized as we discuss research (Colon-Ramos 2018, <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0411-18.2018>). For this reason, after receiving the invitation for this lecture I decided to include mentorship. Cell excitability has been the conducting line of my scientific career. I will refer to four topics that can illustrate the transition of being a mentee to being a mentor. The first topic refers to my undergraduate thesis work. This is an example of how a simple question “What are the intracellular concentrations of sodium, calcium and potassium ions in the giant barnacle muscle fibers” became a Journal of Physiology paper. The second topic is about aspects of my PhD thesis work, the characterization of the big conductance, calcium activated potassium channel (BK) in bilayers: still being a mentee but much more independent. The third example refers to one of the trophic relationships between nerve and muscles in a particular human pathology, Myotonic Dystrophy. This is an example that has a clinical projection at a stage when I was totally independent and being a mentor to undergraduate students. The last example I chose relates to an initial characterization of the neuromodulator role of copper in the CNS. At this stage an important body of the work was done by my mentees, post doc and students.

Funding. Fondecyt, VID, ICA

Conferencias Plenarias (PL)

PL1

Myatt L, Bucher M, Wang E

Trophoblast respiration and fuel flexibility with obesity and gestational diabetes

Department of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health & Science University, Portland OR, USA.

The placenta, particularly syncytiotrophoblast, has tremendous metabolic activity, the energy for which is derived from ATP mainly generated by oxidative phosphorylation in mitochondria. We have shown that trophoblast mitochondrial respiration and ATP was reduced with increasing maternal adiposity, and further with type A2GDM. A range of substrates supply the mitochondrial electron transport chain, including glucose via glycolysis, fatty acids (FA) via fatty acid oxidation and glutamine which feeds into the TCA cycle via glutaminolysis. We hypothesized that obesity and GDM may cause metabolic programming in trophoblast usage of these substrates but in a sexually dimorphic manner. Fuel flex analysis with combinations of inhibitors of glucose oxidation (UK5099), glutaminase (BPTES) and long chain fatty acid oxidation (Etomoxir) dissects the contribution of each substrate to respiration. Fuel dependency (reliance for basal respiration), capacity (ability to utilize another fuel when pathways are blocked) and flexibility (capacity-dependency) were measured. With data for both sexes combined modest but significantly greater dependency and capacity for glucose and fatty acids, but significantly lower dependency and capacity for glutamine were found in trophoblast of obese and A2GDM women compared with lean women indicating a change in fuel utilization. This was sexually dimorphic, with male trophoblast accounting for

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

the changes in glucose (30%, $p < 0.025$) and fatty acid dependency (30%, $p < 0.005$) and glutamine capacity ($p < 0.01$) but female trophoblast accounting for changes in glutamine dependency (30%, $p < 0.025$) and glucose ($p < 0.05$) and fatty acid (10%, $p < 0.025$) capacity. The metabolic milieu of obesity and GDM gives increased dependence on glucose and fatty acids for basal mitochondrial respiration only in a male placenta, but with decreased metabolic flexibility, i.e. they cannot adapt by increasing oxidation of glutamine. This metabolic reprogramming in trophoblast may contribute to the increase risk for adverse outcome, including stillbirths, in males.

PL2

Torre-Amione G^{a,b,c}, Castillo EC^a, Youker K^c, García-Rivas G^{a,b}

The role of B cells in heart failure and implications for future immunomodulatory treatment strategies

^aTecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Cátedra de Cardiología y Medicina Vascular. Monterrey, Nuevo León, México. ^bTecnológico de Monterrey, Hospital Zambrano Hellion, TecSalud, Centro de Investigación Biomédica. San Pedro Garza García, Nuevo León, México. ^cWeill Cornell Medical College, Methodist DeBakey Heart & Vascular Center, The Methodist Hospital, Houston, Texas. USA.

Despite the extensive body of experimental work demonstrating immune activation in heart failure, no definitive treatment strategy exists directed to immune-modulation for heart failure. We present the evidence in support of the role of B cells, as contributors to the development of hypertrophy, inflammation and tissue maladaptive remodeling. B cells contributory role is the result of recruitment and activation of the other implicated cells: such as macrophages, fibroblast and T cells or directly by producing antibodies that interfere with cardiomyocyte function. Because of the mounting experimental and clinical evidence arguing to a contributory role of B cells, we

propose novel immunomodulatory therapeutic strategies that target B cells and their products.

PL3

Myatt AE

The role of librarians in evidence-based practice: finding the best evidence

Portland, Oregon USA

The past 25 years has seen the increasing integration of Evidence Based Practice (EBP) into the healthcare arena. This requires the integration of the best available evidence with clinical expertise and the patient's unique characteristics and preferences in order to provide the best patient care. Librarians have much to contribute to EBP, given their historical role as curators and gatekeepers of information in a healthcare setting. In the quest for high quality evidence to inform clinical decisions librarians are seen as experts. The hierarchies of pre-appraised evidence and the Evidence Based Practice cycle will be used to illustrate how librarians can now be seamlessly integrated into the healthcare team. The underlying principles of the EBP cycle are Ask, Acquire, Appraise, Apply and Act. Asking pertinent and relevant questions relative to the patient's healthcare needs is the first step. The mnemonic PICO: Patient/Problem, Intervention, Comparison and Outcome is used to define a focused question. Next, Acquiring the information is a traditional strength of librarians but they are also perfectly placed to significantly contribute to the Ask and Appraise components of the Evidence Cycle. Appraisal of individual study methodology and ranking of information in a hierarchy of pre-appraised evidence by librarian and/or clinician are crucial for the next clinically relevant steps. The final step is to Apply and then Act upon that information, thus completing the EBP cycle. This presentation will review the evolution of EBP and discuss the changing role of librarians from being purely reactive to that of proactive participants in the healthcare team. The evolution and ranking of practical resources to support evidence-based healthcare, as first described by R.B. Haynes,



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

McMaster University, will be discussed, using gestational diabetes as an example.

PL4

García-Rivas G^{a,b}, García N^{a,b}, Torre-Amione G^{a,b}, Castillo EC^a, Silva-Platas C^a

Energy metabolism in cardio metabolic diseases: role of mitochondrial hyperacetylation

^aTecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Medicina Cardiovascular y Metabólica, Monterrey, México, ^bTecnológico de Monterrey, Hospital Zambrano Hellion, TecSalud, Centro de Investigación Biomédica, San Pedro Garza García, México.

Cyclophilin D (CypD) mediates the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening that contributes to mitochondrial dysfunction. CypD is regulated by its acetylation/deacetylation state that depends on Sirtuin-3 (SIRT3) mitochondrial deacetylase. Since obesity and metabolic syndrome decrease SIRT3 activity and expression, we tested the hypothesis that CypD hyperacetylation promotes mitochondrial dysfunction under this pathophysiological state, which is associated with ventricular dysfunction and heart failure. Myocardial tissue samples from patients with left ventricular heart failure, with either obesity or normal weight, were processed for the expression of SIRT3 and acetylation profile. In addition, a rat model of obesity and metabolic syndrome induced by sucrose were compared to a control group. SIRT3 expression in the biopsies of the failing human hearts showed a 46% decrease in the expression levels of obese patients in comparison to the non-obese patients. Remarkably, body mass index was associated with protein acetylation, suggesting that the acetylation profiles of the failing hearts of obese patients are partly mediated by a reduction in SIRT3, which is also associated with higher BNP levels, indicating a more severe ventricular dysfunction. Accordingly, obese rats demonstrated a SIRT3 mitochondrial expression decrease of 22% concomitantly with a hyperacetylated

mitochondrial profile, including CypD. Cardiac mitochondria from obese animals were 2.5-fold more prone to mPTP opening than the controls. Our results indicate that obesity reduces SIRT3 expression and that CypD hyperacetylation increases mPTP opening, suggesting that the activation of SIRT3 might be a potential target to decrease ventricular dysfunction and slow the progression of heart failure.

PL5

Lavandero S

New insights of the role non-canonical renin-angiotensin-system in cardiac diseases

Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Faculty of Chemical & Pharmaceutical Sciences & Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile & Cardiology Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas. E-mail: slavander@uchile.cl

The classical renin-angiotensin system plays a critical role in cardiac pathophysiology and involves the enzymatic activity of the protease renin and the cleavage of the peptide angiotensinogen to angiotensin I. Then, angiotensin I is hydrolyzed by angiotensin converting enzyme (ACE), leading to the formation of the octapeptide angiotensin II, which has vasoconstrictor activity and induces the release of aldosterone from the cortex of adrenal glands through AT1 receptor (AT1R). However, the classic view of renin-angiotensin system has been broadened since the discovery of other peptides, enzymes and receptors. The ACE2 can hydrolyze angiotensin I and angiotensin II to the peptides angiotensin-(1-9) or angiotensin-(1-7), respectively. The last discovered peptide alamandine, is formed by decarboxylation of asparagine to alanine in angiotensin-(1-7) or by hydrolysis of angiotensin A by ACE2. Then the so-called non-canonical renin-angiotensin system is composed of these peptides, ACE2 and the receptors-AT2, Mas and MrgD, which is often



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

characterized by opposite effects compared to angiotensin II and the AT1R. This counter regulatory system carries out a central role in the genesis and development of different cardiovascular diseases as well as they are potential novel therapeutic targets. This presentation will provide an update, new insights and critical discussion regarding the complexity and interplay of the components, function, and therapeutic potential of the non-canonical renin-angiotensin system in the cardiovascular system.

Funding. FONDAF 15130011, CONICYT, Chile

Simposios (S)

S1

Simposio 1: Extracellular vesicles and cell communication

Coordinador: DOIPLA / Luis Sobrevia (Pontificia Universidad Católica de Chile)

S1-1

Sáez T

Vascular dysfunction in complicated pregnancies: role for exosomes and beyond

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Alberta, Canada.

Pregnancy disorders, such as gestational diabetes mellitus (GDM) and preeclampsia (PE), are associated with endothelial (vascular) dysfunction either of maternal or fetoplacental vasculature. Offspring from women with pregnancy disorders have an increased risk to develop cardiovascular complications later in life. Understanding the cellular mechanisms of vascular dysfunction during pregnancy disorder may provide a potential future therapeutic approach to prevent long-term impact on cardiovascular function. Exosomes are part of a heterogeneous group of extracellular vesicles, which contain different molecules such as microRNAs and proteins. Exosomes are involved in cellular communication, participating in physiological and pathophysiological processes, including endothelial dysfunction.

During GDM pregnancies, human umbilical vein endothelial cells (HUVECs), i.e. fetoplacental vasculature, show increased expression of the endothelial nitric oxide (NO) synthase (eNOS) but decreased bioavailability of NO. In this study, exosomes-derived from HUVECs from GDM pregnancies cause increased eNOS expression in HUVECs from healthy pregnancies. These data suggest that endothelial exosomes may play an important role in the progression of endothelial dysfunction of the fetoplacental vasculature during GDM. The mechanisms by how exosomes may cause vascular dysfunction is unclear. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) is a scavenger receptor that is involved in vascular dysfunction and is associated with this process in PE. LOX-1 can be activated by oxidized LDL (oxLDL), causing increased superoxide levels, leading to vascular dysfunction. Placental extracellular vesicles may cause vascular dysfunction during pregnancy via LOX-1 activation. A mouse model of maternal vascular dysfunction has been used to identify the potential role of LOX-1 in maternal vascular dysfunction during complicated pregnancies. Overall, endothelial exosomes derived from hyperglycemic pregnancies may have a negative impact on fetoplacental vasculature, which can be used as potential biomarkers from endothelial dysfunction in newborns from GDM pregnancies. Whether LOX-1 activation may play a role in vascular dysfunction is under investigation.

Funding. Conicyt, Abel Tasman talent program, Marie Curie International Research Exchange Staff Scheme Izaak Walton Killam Memorial Postdoctoral fellowship. **Acknowledgments.** Pontificia Universidad Católica de Chile, University of Groningen, University of Alberta. Dr. Luis Sobrevia, Dr. Marijke Faas and Dr. Sandra Davidge.

S1-2

Kandzija N

Placental syncytiotrophoblast extracellular vesicles in gestational diabetes mellitus



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Nuffield Department of Women's and Reproductive Health, University of Oxford, UK

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is the most common metabolic disorder in pregnancy. GDM resolves rapidly after delivery implicating the placenta in the disease. This talk examines the biological functions that might play a role in the pathophysiology of GDM. The placenta releases syncytiotrophoblast extracellular vesicles (STB-EVs) into the maternal circulation, which are enhanced in GDM. We hypothesized that STB-EVs might carry factors impacting insulin secretion, a hallmark of pregnancy that is altered during the establishment of GDM. For the reasons above, we investigated the presence and biological function of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) and Insulin Receptor on STB-EVs. DPP4 is a glycoprotein that rapidly cleaves the N-terminal dipeptides of incretin hormones (e.g. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)), which are known to increase insulin secretion, and thus regulate glucose homeostasis. It is known that DPP4 is elevated in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and DPP4 inhibitors are established as therapeutic agents for the treatment of T2DM. We also studied the expression of Insulin Receptor on STB-EVs and their role as decoy receptors capable of neutralising maternal insulin. In this talk we show that syncytiotrophoblast-derived vesicles carry biologically active molecules that have the potential to regulate maternal insulin secretion.

Funding. MRC.

S1-3

Markert UR, Favaro RR, Morales Prieto DM
Trophoblast-immune cell communication via microRNA transported in extracellular vesicles
University of Jena, Germany.

The syncytiotrophoblast forms the interface between fetus and mother. It permanently releases extracellular vesicles (EVs) such as exosomes and microvesicles into the maternal circulation. These EVs contain fetal proteins, DNA and RNA for

communication with neighboring and distant maternal cells. The number, size and content of particles may reflect or predict placental disorders and can be assessed in maternal serum samples. EVs may be taken up by a variety of cells which can react upon the simple interaction but also upon the release of specific transported factors. These interactions can be mimicked ex vivo or in vitro. By applying adapted centrifugation protocols, different subtypes of EVs can be isolated and enriched from blood, ex vivo placenta perfusates or cell line supernatants. Transfection of trophoblastic cell lines may be used to modify the content of their EVs, for example that of specific microRNAs. Coincubation of such EVs with potential target cells, such as immune cells and potentially cells in almost all organ systems, leads to increase of trophoblast-derived miRNAs in these cells where they may exert their functions. This messaging may contribute to the preparation and adaptation of the maternal organism in healthy pregnancy and its pathologies.

S1-4

Motta-Mejia C

Potential biomarkers of preeclampsia in placental extracellular vesicles

University of Oxford

Preeclampsia (PE) is a pregnancy-specific disorder, affecting 3-5% of pregnancies worldwide. There is no current cure for PE apart from the removal of the placenta and the fetus, irrespective of gestation. Thus, PE does not only severely affect the mother but also causes a significant impact on the fetus development. The exact mechanisms by which PE occurs remains unclear. Extracellular vesicles (EV) are membrane-encapsulated particles carrying cargo originating from their parental cells; they have been shown to have an essential role in mediating intercellular communication. Here, syncytiotrophoblast derived EV (STBEV) were isolated from PE and normal pregnancies (NP) by dual-lobe ex vivo placental perfusion and differential ultracentrifugation. We show that



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

STBEV carry functional endothelial nitric oxide synthase (eNOS), and its expression and activity were reduced in STBEV isolated from PE placentae. eNOS is an enzyme essential for the synthesis of nitric oxide (NO), which is a potent vasodilator. The reduced NO generated by STBEV-bound eNOS in PE may contribute to an overall decreased NO bioavailability associated with the endothelial dysfunction previously reported in PE. NEP (nepriylsin) is a widely expressed membrane-bound metalloprotease, which binds and cleaves a variety of peptides including vasodilators, natriuretics, and diuretics. Higher levels of NEP result in hypertension—a cardinal feature of the placental disease preeclampsia. We show that the placenta releases active NEP into the maternal circulation on STBEV, at significantly greater levels in PE. NEP has pathological roles in hypertension, heart failure, and amyloid deposition, all of which are features of PE. Circulating STBEV-bound NEP thus may also contribute to the pathogenesis of this disease. Both, eNOS and NEP could be used as potential biomarkers of PE and might help explain the mechanisms by which PE occurs.

Funding/Acknowledgements. MRC.

S2

Simposio 2: Inflammation and obesity/diabetes mechanisms

Coordinador: DOIPLA / Luis Sobrevia (Pontificia Universidad Católica de Chile)

S2-1

Faas M

Preeclampsia and inflammation

University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Preeclampsia is a pregnancy complication characterized by de novo hypertension and signs of damage to organs such as kidney (proteinuria) or liver starting in the second half of pregnancy. Early onset preeclampsia is thought to be due to impaired trophoblast invasion and abnormal spiral

artery remodelling resulting in a dysfunctional placenta. Late onset preeclampsia is thought to be associated with restricted placental perfusion due to increasing size of the placenta and increasing villous constraints at the end of pregnancy. In both situations the placenta will release proinflammatory factors into the maternal circulation, such as sFlt-1, proinflammatory cytokines and placental microvesicles. These factors affect maternal immune cells, resulting in a generalized low-grade inflammation, characterized by a shift towards a Th1 type immune response, decreased regulatory T cells, increased activation of monocytes and granulocytes and increased activation of endothelial cells. This presentation will discuss the generalized low-grade inflammatory response in preeclampsia, with special focus on the monocytes.

S2-2

Castillo EC^a, Elizondo-Montemayor L^a, Carmen-Hernández-Brenes^b, Rodríguez-Gutiérrez NA^c, Treviño V^a, García-Rivas G,^{a,*} Integrative analysis of lipidomic, cytokines, and irisin plasma levels allows definition of cardiometabolic risk factors clusters in children and adolescents with obesit.

^aTecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Cátedra de Cardiología y Medicina Vascular. Monterrey, Nuevo León, México. ^bTecnológico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias. Monterrey, Nuevo León, México. ^cHospital Regional de Alta Especialidad Materno Infantil, Guadalupe Nuevo León, México.

It is well known that factors such as hypertension, central obesity, hyperglycemia, and dyslipidemia are key risk factors for cardiovascular diseases (CVD). However, it is not completely understood which factors could contribute to the development of these unfavorable cardiometabolic characteristics in children and adolescents. In the present study, we investigated the cross-sectional relationships between inflammatory cytokines,

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

irisin and fatty acid composition in both plasma phospholipids and cholesterol esters in school-age children with low or high-risk obesity to develop CVD (LRO/HRO) from the same age, BMI percentile and waist circumference. We found that inflammatory cytokines such as IL-33, IL-17 and IL-23 as well as irisin plasma levels are indeed associated with obesity but not with the cardiometabolic risk (CMR). However, the lipidomic profile indicates that SFA (16:0 and 17:0), MUFAs (total n9 and 18:1n9), n6-PUFA (total and 18:2n6, 20:4n6 and 22:4n6) as well as the ratios n6/n3 (total, AA/EPA and AA/DHA) were clearly increased in the children with HRO whereas the SFA (14:0, 18:0 and 20:0), n6-PUFAs (18:3n6, 20:3n6 and 20:4n6), n3-PUFAs (total, 18:3n3, 20:5n3 and 22:6n3) with increase in the ratios n3/n6 (DHA/AA, EPA/AA) and DHA/ALA seems to be protective. Indeed, LRO (≤ 1 CMR) shared 88% of the fatty acids with children with normal weight (NW), whereas children with HRO (≥ 2 CMR) did not shared any. Moreover, among all FAs, we found that PL-myristic acid (14:0) and PL-arachidic acid (20:0) had the higher impact in the LRO whereas PL-AA (20:4n6) had an important value defining HRO. These data confirm that the kind of FAs intake is not only central link to obesity but also with the presence of CMR.

S2-3

Murthi P^{1,2}, Lappas M²

Placental formyl peptide receptor-2: a molecular link for inflammasome activation and endothelial dysfunction in diabetes affected pregnancies

¹Department of Pharmacology, Monash University, Clayton, Australia. ²Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Australia.

Placental inflammation observed in pregnancies complicated by diabetes may play a central role in the developmental origins of health and diseases. The pathophysiology of diabetes is associated with increased activation of

inflammasomes and endothelial dysfunction. However, the molecular mechanism underlying this largely unknown. Here in this study we report that a novel anti-inflammatory receptor protein, formyl-peptide receptor-2 (FPR2) as a potential molecular link for aberrant inflammasome activation and endothelial dysfunction; and stimulation of FPR2 with pharmacological agonist Compound 43 (C43) ameliorated activated inflammasome endothelial injury in vitro. QRT-PCR and immunoblotting was used to determine FPR2 expression in human placenta obtained at the time of term Caesarean section from (i) lean and obese and normal glucose tolerant (NGT) pregnant women (n=10 patients per group); and (ii) women with GDM (n=20 patients managed by diet and n=20 patients managed by insulin) and BMI-matched NGT women (n=40 patients). Primary HUVECs isolated from term uncomplicated pregnancies were used to assess gene inactivation of FPR2 in the presence or absence of C43 (50 μ M) on the expression of inflammasomes using Fluidigm Biomarker array; and functional assays for cellular proliferation and migration in vitro. FPR2 expression was significantly decreased in placenta from obese women with GDM when compared to BMI-matched NGT women ($p < 0.05$). Downregulation of FPR2 enhanced activation of NLRP3 and caspase-1 expression and reduced HUVEC cell proliferation and migration; whilst activation of FPR2 with C43 attenuated inflammation via Rac1/NOX2 signalling pathway and augmented endothelial function. This study suggests that activation of FPR2 as a novel anti-inflammatory therapy for diabetes-affected pregnancies.

S2-4

Khan R

The inflammasome complex in pregnancy

University of Nottingham, UK

S3

Simpósio 3: Maternal and fetus communication



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Coordinador: DOIPLA / Luis Sobrevia (Pontificia Universidad Católica de Chile)

S3-1

Ashley B, Lofthouse E, Hey F, Jenkinson C, Simner C, Rezwani FI, White CH, Manousopoulou A, Holloway JW, Jones K, Garbis S, Hewison M, Cooper C, Harvey NC, Lewis MR, Cleal JK

Maternal vitamin D and the placental epigenome, transcriptome and proteome

University of Southampton, UK

The placenta may mediate the effects of environmental exposures during gestation on fetal development and disease risk in postnatal life. We investigate the effects of exposures during pregnancy on human placental function, gene expression and epigenetics and the subsequent associations with fetal growth. We use ex-vivo systems including placental perfusion, villous and trophoblast culture as well as placental samples from our Southampton cohort studies. Findings include, maternal vitamin D levels, smoking and poor diet during pregnancy associate with placental gene expression of key nutrient transporters. These placental transporters relate to fetal and neonatal growth and body composition. Using placental culture we show that vitamin D exposure differentially effects the placental transcriptome (RNA-Seq), DNA methylation profile (Illumina 850K array) and proteome (LCMS). Relationships between placental genes involved in vitamin D handling and neonatal size also support the idea of the placenta actively mediating the amount of vitamin D transferred to the fetus. The observed changes in placental gene expression in relation to maternal factors provide biomarkers of exposure levels of key substances during gestation and may help identify individuals at increased disease risk in postnatal life.

S3-2

Sferruzzi-Perri AN (on behalf of all members in the ASP lab)

Placental mechanisms regulating maternal-fetal resource allocation during normal and obese pregnancies

Centre for Trophoblast Research, Department of Physiology, Development and Neuroscience, Downing Street, University of Cambridge, Cambridge, UK CB2 3EG.

For a successful pregnancy, nutrients must be partitioned correctly between the fetus and mother. Failure to achieve this balance results in pregnancy complications, like abnormal fetal growth and gestational diabetes with immediate and life-long consequences for health. The risk of developing such pregnancy complications is increased when the mother is overweight or obese during pregnancy, which is worrying given the current obesity epidemic. Materno-fetal resource allocation depends on the placenta, an organ that supplies all the nutrients required for fetal growth and secretes hormones that alter maternal metabolism (Sferruzzi-Perri and Camm, 2016). However, our understanding of placental nutrient allocation and its relevance for fetal growth and long-term health in normal and obese pregnancies is limited. In this presentation I will describe our findings in mice that explore how an obesogenic diet and obesity modulate placental phenotype, materno-fetal nutrient allocation and fetal growth. I will also tell you about our genetic studies in mice that examine the significance of placental endocrine function in determining maternal metabolism and resource allocation to the fetus in normal and obese pregnancies. By understanding the mechanisms regulating maternal resource allocation to the fetus during normal and obese pregnancies, we hope to discover therapeutic targets to prevent the development of pregnancy complications and their associated programming effects in women and their children.

Funding. Centre for Trophoblast Research, Royal Society, BBSRC, MRC, The Lister Institute for Preventative Medicine, Academy of Medical Sciences. **Acknowledgements.** All members of the ASP laboratory and Abigail Fowden, Miguel Constanca, Ionel Sandovici, Sue Ozanne and



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Denise Fernandez-Twinn, University of Cambridge.

S3-3

Jaramillo A¹, López M², Hernández C³, Castaño-Moreno E¹, Arroyo-Jousse V¹, Carrasco K³, Correa C^{3,4}, Riquelme B^{3,4}, Valenzuela R⁵, Garmendia ML⁶, Casanello P^{3,4}

Effect of gestational PUFAs supplementation on the offspring adiposity in a context of maternal obesity: role of placenta and neonatal immune cells

¹PhD Program in Nutrition, INTA, Universidad de Chile, ²PhD Program in Medical Sciences, School of Medicine, ³Department of Obstetrics & ⁴Department of Neonatology, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, ⁵Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, ⁶INTA, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Background/Aims: Maternal pregestational obesity (MO) has been associated with higher body weight and fat in the offspring at birth and higher obesity risk in postnatal life. This study evaluated the effect of maternal DHA supplementation in women with MO on the body fat in their offspring early in life, as well as the inflammatory and metabolic pathways in the placenta and in endothelium and immune cells.

Method: This is a longitudinal analysis of a subsample of newborns (EpiFat) from the MIGHT cohort [MO supplemented with 200 or 800 mg/d DHA (n = 657) from <15th w gestation until delivery- NTC02574767]. EpiFat subjects consent to participate at delivery (n = 205) and child follow up (4m). Maternal and newborn blood samples at birth, placentae and child blood samples at 4m were collected. mRNA expression of pro and anti-inflammatory genes of fatty acid (FA) transporters and β -oxidation genes were evaluated in trophoblast fragments. The basal, DHA and LPS-induced expression of inflammatory genes was determined in fetal monocytes, trophoblast and umbilical artery endothelium. Fetal erythrocyte's FA profile was

determined by chromatography. The offspring body fat was measured at birth (24-72 h) and 4 months. **Results:** At birth, no difference in fat mass could be observed among the offspring of MO supplemented with DHA, but adjusted efficacy analysis showed that DHA decreased the %body fat and the measures of central/total adiposity. In placenta and cord monocytes proinflammatory genes were induced in MO and DHA-800 reversed this effect. MO also induced β -oxidation and FA transport genes, which were modulated by DHA. **Conclusions:** At birth and 4 months maternal DHA supplementation lead to lower body fat mass in the offspring, as well as the upregulation of several anti-inflammatory pathways in placenta and innate immune cells, all which could be protective for the development of short- and long-term obesity-related diseases.

Funding. Fondecyt 1171406 & 1150878.

S3-4

Fariás M

Vitamin D deficiency and pregnancy complications: potential mechanisms of increased maternal and perinatal risk

Pontificia Universidad Católica de Chile

S4

Simposio 4: Musculoskeletal plasticity: coordinated machinery in health and disease

Coordinadora: Sonja Buvinic (Universidad de Chile)

S4-1

Llanos P^{1,2}

Cholesterol, ABCA1 and inflammasome: new molecular targets of skeletal muscle insulin resistance

¹Institute for Research in Dental Sciences, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

²CEMC, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Introduction. Insulin resistance (IR) is the major hallmark for pathogenesis of type 2 diabetes. NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome and the subsequent secretion of IL-1 β and IL-18, has been implicated in the IR development through the impairment of insulin sensitivity. Skeletal muscle (SM) secretes several myokines and it is the main site of insulin stimulated GLUT4-mediated glucose transport in animals and humans. Most GLUT4-mediated glucose transport occurs in the transverse tubules (TT), a specialized plasma membrane system of SM. During IR, GLUT4 translocation to the TT membrane is defective. The TT membrane is highly enriched in cholesterol and we have reported that cholesterol levels in SM are higher in obese IR mice and that ABCA1, a transporter that mediates cellular cholesterol efflux, decreases in TT from obese animals. In skeletal muscle, a direct demonstration of a link between cholesterol accumulation and NLRP3 inflammasome, which would mediate a low-grade inflammation and glucose homeostasis impairment during IR development is lacking. **Objective.** To evaluate whether obesity-induced membrane cholesterol accumulation activates the NLRP3 inflammasome, which by reducing insulin-mediated glucose transport contributes to generate insulin resistance. **Methods.** Male C57BL/6J mice were fed with normal chow diet (NCD) or high fat diet (HFD) for 8 weeks. ABCA1, NLRP3, ASC, caspase 1 and IL-1 β were analyzed by Western blot in homogenized of Flexor Digitorum Brevis (FDB) muscle. Cholesterol content was measured by Filipin-III fluorescent assay. **Results.** Compared to NCD-fed mice, ABCA1 protein content was decreased and cholesterol level was increased in skeletal muscle from HFD-fed mice. Inflammasome components –NLRP3, ASC and Caspase 1– including IL-1 β were increased in homogenized of FDB muscle from HFD-fed mice. Pre-incubation with Methyl- β -cyclodextrin to decrease membrane cholesterol and increases GLUT4 translocation, reduced IL-1 β mRNA in fibers. **Conclusion.** Cholesterol, ABCA1 and NLRP3 inflammasome components were modulated during IR-induced by HFD.

Support. FONDECYT 1190406 & RED1170281.

S4-2

Kupczik K^{1,2,3}

Form-function relations in the masticatory apparatus of wolves and dogs: from biting to muscle-bone plasticity

¹Max Planck Weizmann Center for Integrative Archaeology and Anthropology, Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Leipzig, Germany; ²Institute of Zoology and Evolutionary Research, Friedrich-Schiller-University Jena, Jena, Germany; ³Departamento de Antropología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Introduction. Biting is an important physiological process related to mastication and social behaviour in mammals. The cranial morphology of domestic dogs (*Carnivora: Canis lupus forma familiaris*) is much more diverse than that of feral grey wolves. It remains unclear, however, whether the artificial selection of the dog into more than 300 recognized breeds also had a bearing on the masticatory musculature and its muscle internal architecture. **Objectives.** To compare the fibre type composition and muscle spindle density in the masseter and temporalis muscles of adult wolves and long-snouted dogs. It is hypothesized that wolves compared to dogs have (1) a higher proportion of the slow contracting and enduring (type I) fibres compared to the fast contracting and fast fatiguing (type IIM) fibres, and (2) a higher amount of muscle spindles which are proprioceptive receptors to detect the contraction state of the muscle. **Methods.** The intraspecific and regional distribution of the two fibre types was analysed in the temporalis-masseter muscle complex of 15 wolves originating from two resident populations in Germany and Sweden and 9 domestic dogs. Immunofluorescence and hematoxylin eosin staining was used on muscle thin sections to quantify muscle fibres and spindles. Generalized Linear Mixed Models with Tukey posthoc tests



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

were applied to assess statistical differences between and within samples. **Results.** While there was no statistically significant difference in muscle fibre type composition between groups, dogs had a significantly higher density of muscle spindles than wolves. Yet, both groups showed statistically significant differences within muscle regions; deeper muscle portions contained a higher proportion of slow fibres and muscle spindles, compared to superficial ones. **Conclusions.** Despite the domestication process the internal architecture is conserved in dog chewing muscles. In terms of biting mechanics, *Canis lupus* maintain a muscle structure in which the superficial portions serve as mobilizers and stabilizers, while the deep portions serve as stabilizers during precise jaw adduction.

Acknowledgements. This research was done in collaboration with Prof. Dr. Martin S. Fischer (Friedrich-Schiller-University Jena, Germany), Dr. Stefan Curth, Ms. Franziska Goldner, Ms. Tina Kottek and Mr. Maximilian Bemann (all Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Leipzig, Germany), Dr. Claudia A. Szentiks (Leibniz Institute for Zoo and Wildlife Research, Berlin, Germany), Erik Agren (Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala, Sweden) and Dr. Thomas Helbig (Technische Universität Ilmenau, Germany) to whom the author of this contribution is very grateful. This research was supported by the Max Planck Society (Germany), the Albert-Heim-Stiftung (Switzerland) and the Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung e.V. (Germany).

S4-3

Abrigo J^{1,3,4}, Campos F^{1,3,4}, Aguirre F^{1,3,4}, Gonzalez F^{1,3,4}, Tacchi F^{1,3,4}, Simon F^{2,3}, Arrese M⁵, Cabrera D⁵, Cabello-Verrugio C^{1,3,4}

Skeletal muscle dysfunction in chronic liver diseases (CLD): new soluble factors and molecular mechanisms

¹Laboratorio de Disfunciones Musculares, Fragilidad y Envejecimiento; ²Laboratorio de Fisiología Integrativa. Departamento de Ciencias

Biológicas, Facultad de la Vida, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile. ³Millennium Institute on Immunology and Immunotherapy. ⁴Center for the Development of Nanoscience and Nanotechnology (CEDENNA), Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile. ⁵Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile.

Introduction. Cachexia is the loss of muscle mass and strength, secondary to chronic diseases, such as chronic liver disease (CLD). Although not all types of cachexia involve the same mechanisms, the most common are the decreased fiber diameter and myosin heavy chain (MHC) levels, and increased activity of ubiquitin-proteasome system (UPS) and reactive oxygen species (ROS).

Objective. to characterize the development of cachexia secondary to CLD induced by the hepatotoxin 5-diethoxycarbonyl-1,4-

dihydrocollidine (DDC). **Methods.** Male mice (C57BL6) (4 months old) were fed with normal or DDC diet for 6 weeks. **Results.** We demonstrated that mice fed with DDC diet developed cachexia evaluated by a loss of muscle mass and decreased muscle strength. The muscles of these cachectic mice have a decreased diameter of muscle fibers, reduction of MHC, increased UPS activity and ROS levels. In addition, mice fed with normal or DDC have the same food and water intake, also as the mobility. **Conclusion.** Our results demonstrate that mice with CLD present cachexia which involves decreased levels of myofibrillar proteins, the increased UPS activity and ROS generation. Notably we also demonstrated that muscle weakness is not produced by a differential caloric intake or immobility. New soluble factors have been also tested as muscle atrophy inducers.

Acknowledgment. FONDECYT 1161646, BASAL Grant CEDENNA FB0807, IMII P09-016-F, ECOS-Conicyt C16S02, Conicyt PhD Scholarship 21161353.

S4-4

Buvinic S^{1,2}



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Muscle-Bone crosstalk at the masticatory system: unveiling molecular mediators in health and disease

¹Institute for Research in Dental Sciences, Faculty of Dentistry, Universidad de Chile. ²CEMC, Faculty of Medicine, Universidad de Chile

Introduction. Molecular basis of muscle-bone crosstalk remains unknown in the masticatory system. We have previously demonstrated that the extracellular ATP (eATP) is a relevant signaling molecule that releases after limb muscles contraction and controls muscle plasticity. Moreover, eATP has been widely related to bone cells activation and differentiation. **Objectives.** To determine if extracellular ATP signaling pathway components control muscle plasticity and bone remodeling at the masticatory system. **Methods.** Two models of masticatory system remodeling were addressed in BalbC mice, eight weeks-old: changes in diet consistency (soft-normal-hard) or unilateral injection of Botulinum Toxin type A in masseter muscle. Masticatory muscles and mandible were isolated 2-30 days after the procedure and processed either for mRNA/protein determination or for micro-computed tomography (μ CT) scanning. All the procedures were approved by the Ethical Committee for Studies in Animals of the Universidad de Chile (N°FOUCH061501) **Results.** In male adult mice, masticatory muscles, mandible and maxilla bones, expressed several P2Y/P2X receptor subtypes for nucleotides. Masseter muscle activity released ATP through pannexin-1 hemichannels, that activated P2Y/P2X receptors increasing expression and secretion of the myokines IL-1 β /IL-6. The feed with a soft-diet induced masseter muscle atrophy, that increased basal levels of IL-1 β /IL-6, as well as P2Y₂ receptor and pannexin 1. Masseter muscle paralysis evoked by unilateral BoNTA injection induced muscle atrophy, with a significant bone loss in mandible condyle. An early increase in IL-1 β /IL-6 was observed in masseter muscle, as well as an increase in RANKL in mandible condyle, 2d after BoNTA injection. **Conclusions.** We have demonstrated that masticatory muscles have a

functional ATP signaling pathway. Changes in masticatory activity or muscle function could induce bone remodeling either by eATP itself or by myokines released in response to eATP. Unveiling this molecular mechanism could provide insights into the coordinated muscle-bone response to environmental demands in pathophysiological situations.

Acknowledgements. This research was done in collaboration with Prof. Dr. Julián Balanta (Universidad del Valle, Cali, Colombia), Prof. Dr. Viviana Toro-Ibacache (Faculty of Dentistry, Universidad de Chile), Prof. Dr. María Angélica Torres (Faculty of Dentistry, Universidad de Chile), Prof. Dr. Kornelius Kupczik (Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Leipzig, Germany), Prof. Dr. Paola Llanos (Faculty of Dentistry, Universidad de Chile), Prof. Dr. Mariana Casas (Faculty of Medicine) Dr. Carolina Rojas (Faculty of Dentistry, Universidad de Chile), Walter Vásquez (Faculty of Dentistry, Universidad de Chile) and Carolina Vega (Faculty of Dentistry, Universidad de Chile). The work was funded by FONDECYT-Chile Grants N° 1151353 (SB) and N° 11150175 (VT-I), the Max Planck Society (KK), the CONICYT-Chile Scholarship N° 21170015 (JB)- 21150059 (CB) and the Professor Scholarship Semillero Docente 2014 of the Universidad del Valle (JB).

S5

Simposio 5: Avances en fisiopatología cardiopulmonar

Coordinadora: REECPAL / Zully Pedrozo (Universidad de Chile)

S5-1

Donoso P¹, Sánchez, G²

Dieta alta en grasa produce arritmias ventriculares espontáneas en ratones

¹Programa de Fisiología y Biofísica y ²Programa de Fisiopatología. Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina. Universidad de Chile, Chile

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Introducción. El calcio necesario para la contracción del corazón se libera del retículo sarcoplasmático por canales de calcio/receptores de Ryanodina tipo 2 (RyR2). Mutaciones de RyR2 producen arritmias ventriculares que pueden ser letales. Las dietas altas en grasa producen obesidad y aumento de la frecuencia de arritmias ventriculares cuyas causas no están claras. **Objetivo.** Investigar el rol de RyR2 en la generación de arritmias ventriculares de ratones con obesidad inducida por dieta alta en grasa. **Metodología.** Se alimentó ratones macho C57BL6 con dieta alta en grasa (n=12) o control (n=11) por 8 semanas. Se registró el electrocardiograma y se estudió la actividad de canal único de RyR2 en bicapas planas. Se determinó el contenido de NOX2 y NOX4, y de tioles libres de RyR2. Los resultados se expresaron como promedio \pm DS. Se realizó prueba de Chi cuadrado para actividad de canales y ANOVA para otras determinaciones. Se consideró diferencia estadística si $p < 0.05$. Este estudio fue aprobado por el comité de Bioética de la Facultad de Medicina. **Resultados.** La dieta alta en grasa produjo un 35 % de aumento de peso en los ratones, junto con aumentos significativos de glicemia y colesterol, pero no de triglicéridos plasmáticos. Los electrocardiogramas mostraron arritmias ventriculares en estos animales y se observó un aumento de la actividad de RyR2 en bicapas planas y una disminución de grupos tioles libres determinados por incorporación de NEM-biotina. La administración de apocinina, un antioxidante, previno completamente las arritmias, normalizó la actividad de los canales y el contenido de tioles libres del RyR2. La dieta alta en grasa aumentó el contenido de NOX4, una enzima productora de peróxido de hidrógeno, en el corazón. **Conclusión.** Las modificaciones redox de RyR2 producidas en animales alimentados con dieta alta en grasa son responsables de las arritmias ventriculares observadas.

Agradecimientos. Financiado por Fondecyt 1160704, Chile.

S5-2

Henríquez M

Nueva vía purinérgica vascular y tratamiento anti-purinérgico en hipertensión arterial pulmonar

Laboratorio de Dinámicas Broncovasculares y Daño Pulmonar, Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Red para el estudio de enfermedades cardiopulmonares de alta letalidad (REECPAL), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Introducción. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica, progresiva y fatal que continúa siendo incurable. La participación de los receptores purinérgicos surge como nueva vía de señalización que contribuye al desarrollo de la enfermedad. La suramina, al ser un inhibidor inespecífico de los receptores purinérgicos se convierte en una alternativa para explorar la terapia antipurinérgica. **Objetivo.** Evaluar la vasoconstricción pulmonar inducida por agonistas purinérgicos y el efecto de suramina sobre la capacidad cardiorrespiratoria y la sobrevida en un modelo animal de HAP. **Métodos.** Se midió vasoconstricción mediante videomicroscopía de contraste de fase y perfusión automatizada en rebanadas de pulmón *ex vivo* en un modelo de HAP inducido por monocrotalina en ratas SD (n=24 en total). Se utilizó treadmill para evaluar la capacidad cardiorrespiratoria. Las ratas HAP y ratas sanas fueron divididas en cuatro grupos: dos recibieron tratamiento con suramina y dos sólo vehículo. Se compararon medianas mediante pruebas no paramétricas y la sobrevida mediante Kaplan-Meier. Se consideró diferencias significativas con un valor $p < 0,05$. Aprobado por CICUA Universidad de Chile. **Resultados.** Las venas intrapulmonares de ratas HAP poseen una hipercontractilidad inducida por ATP, UTP y UDP-glucosa respecto de los controles de ratas sanas. La capacidad cardiorrespiratoria disminuye en ratas HAP a partir del día 23 posterior a la inducción, esta disminución no se observó en las ratas HAP que recibieron el tratamiento con suramina. Además, fue acompañado por una disminución de la contractilidad a ATP de las

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

venas pulmonares pequeñas en las ratas HAP tratadas con suramina. Significativamente hubo un aumento de la sobrevida en el grupo que recibió el tratamiento. **Conclusiones.** La vasoconstricción pulmonar inducida por agonistas purinérgicos es mayor en HAP y suramina mejora la capacidad cardiorrespiratoria y la sobrevida de los animales con HAP.

Agradecimientos. Financiado por Enlace Universidad de Chile (ENL029/2017); REECPAL (UGR-035/18) Universidad de Chile.

S5-3

Pedrozo Z^{1,2,3,4}

Regulación de la tubulogénesis y la función cardíaca a través del mecanosensor policistina-1

¹Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. ²Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y Facultad Medicina, Universidad de Chile, Chile. ³Centro de Estudios en Ejercicio, Metabolismo y Cáncer (CEMC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. ⁴Red para el estudio de enfermedades cardiopulmonares de alta letalidad (REECPAL), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile.

Introducción. La policistina-1 (PC1) es un mecanosensor necesario para mantener tanto la función cardíaca como los niveles proteicos de los canales de calcio sensibles a voltaje tipo-L (LTCC). La formación de los túbulos-T es fundamental para la contracción de los cardiomiocitos. *Amphiphysin-2* (BIN1) es una de las proteínas principales requeridas para la formación de los túbulos-T y mantención de los LTCC en estas estructuras, sin embargo, se conoce poco acerca de su regulación. **Objetivo.** Determinar el papel de la PC1 en la expresión de BIN1 en los cardiomiocitos, a través de la regulación del factor transcripcional c-Myc. **Métodos.** Se utilizó tejido cardíaco de ratones PC1 KO y controles (PC1^{F/F}) y cultivo de

cardiomiocitos de ratas neonatas controles y *knockdown* para la PC1 (siPC1) o sobreexpresando el C-terminal de la PC1 (FLM). Los túbulos-T se visualizaron por microscopía electrónica. El mRNA y proteína de BIN1 se evaluaron por qRT-PCR y Western blot, respectivamente. Los datos representan el promedio \pm SEM de experimentos individuales (n=4-8). Se utilizó t-test como análisis estadístico. Un $p < 0,05$ fue considerado significativo. CBA#0997/FMUCH. **Resultados.** Los ratones PC1 KO presentan insuficiencia cardíaca y muerte súbita aproximadamente a los 7 meses de vida. El tejido cardíaco de estos ratones presenta una disminución significativa tanto del mRNA (isoformas BIN1+12, BIN1+17, BIN1+13, BIN1+13-17), como de los niveles proteicos de BIN1, con respecto a los controles. El lumen del túbulo-T están aumentados en los ratones PC1 KO, con disminución de la densidad intra-luminal. Los niveles de c-Myc se encuentran aumentados en un 50% tanto en los PC1 KO como en los cardiomiocitos siPC1. Al sobreexpresar el FLM, los niveles proteicos de c-Myc disminuyen en un 50%. **Conclusión.** La PC1 regula la expresión de BIN-1 y la ultraestructura de los túbulos-T, probablemente, a través de la regulación de la expresión de c-Myc.

Agradecimientos. Fondecyt 1180613 (Z.P.), FONDAF ACCDiS 15130011 (Z.P.) y U-REDES-G_2018-35 (Z.P.)

S5-4

Behn C, De Gregorio N

High lethality in Chilean mining. Internal Timing System (ITS) alterations possibly being involved

Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Annual lethality rate in Chilean Mining approaches 26 cases per 100.000 workers (Zaldívar MJ, SUSESO, 2013). In contrast, corresponding mean values of general lethality at work are, respectively, 4.5 and 2.3 for Chile and



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

the OECD. Big Chilean Mining is mostly realized at 3,000 m asl and above. Accidents on work at high altitude (HA) occur preferently on roads. At ALMA observatory, on the way between Base Camp (2,950 m asl) and the antennae settlement at Chajnantor (5,050 m asl), 3 and 25 serious traffic accidents (STA) occurred respectively, on ascent and descent, in the years between 2007 and 2017 (Soza D, personal communication). Holter application in truck personnel showed the presence of arrhythmic events (AE) mostly of the sinusoidal type, while driving at this site. On descent, the incidence of AE triplicated that on ascent. The incidence of AE along descent associated with the time previously spent at 5,050 m asl (Behn et al., 2014). Further research on possible ITS alterations on exposure to HA was conducted in healthy students acutely transferred from sea level (Antofagasta) to Caspana, a village located at 3,250 m asl. Circadian rhythm of salivary melatonin concentration appeared to be closely related with energy metabolism (RQ, VCO_2/VO_2) in the subjects at sea level. On exposure of the same subjects to HA, however, above relation was lost (Tapia et al., 2018). Measures oriented to ITS control at HA should aid to prevent the high death toll observed in Chilean Mining

Acknowledgment. FONDECYT Project 1100161.

S6

Simposio 6: Ciencia y biotecnología asociada a los dos florecimientos algales nocivos (FAN) endémicos de la macro Región Austral de Chile

Coordinador: Néstor Lagos (Universidad de Chile)

S6-1

Maldonado E

Recombinante de metilidos de Proteína Fosfatasa 2A: receptor natural de las toxinas presentes en el veneno diarreico de marisco (VDM)

Universidad de Chile

Los Florecimientos Algales Nocivos (FANs), comúnmente conocidos como marea roja, son los causantes de la producción de varias toxinas marinas y entre las principales podemos mencionar el Veneno Diarreico de Mariscos (VDM), Veneno Paralizante de Mariscos (VPM) y los Venenos Amnésico de Mariscos (VAM). Las FANs productoras de VDM y VPM son endémicas en la Zona Macro Austral de Chile y todos los años causan importantes problemas de salud y pérdidas económicas del sector de recolección de mariscos y miticulturas. El VDM está compuesto por el Acido Okadaico y sus derivados, los cuales se acumulan en los bivalvos y al ser consumidos por os humanos causan problemas de salud. Estas toxinas se identifican y cuantifican por cuatro ensayos principales que son el bioensayo en ratón, HPLC-FL, LC-MS e inhibición de la actividad de la Proteína Fosfatasa 2A de mamíferos. Tanto el bioensayo en ratón, como las técnicas de HPLC-FL y LC-MS son costosas y no permiten el ensayo de varias muestras a la vez. El ensayo de inhibición de la PP2A de mamíferos, aunque permite ensayar una gran cantidad de muestras, es aún demasiado cara en nuestro país. Es por eso que nosotros hemos identificado, clonado, expresado y purificado la PP2A de *Mytilus chilensis* (mejillón chileno), el cual es el receptor natural del VDM. El polipéptido codificado por el gen de *M. chilensis* es homólogo a su contraparte de mamíferos. Este gen que codifica la PP2A de *M. chilensis* fue insertado en un vector del tipo baculovirus y los virus producidos fueron utilizados para infectar células de insecto. Las células de insecto fueron capaces de producir altas cantidades de PP2A recombinante, la cual al ser purificada por cromatografía de afinidad es activa en el ensayo con el sustrato sintético p-nitrofenilfosfato (p-NPP). La enzima purificada tiene una alta actividad específica y esta actividad puede ser inhibida con bajas concentraciones (rango nanomolar) de Acido Okadaico. Esta enzima puede ser usada como una alternativa a las costosas enzimas de mamíferos para determinar el



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

VDM en muestras de bivalvos contaminados con marea roja.

S6-2

Sepúlveda J¹, Maldonado E², Lagos N¹

Aplicación de la PP2A(r) para la detección y cuantificación de toxinas presentes en el VDM

¹Laboratorio de Bioquímica de Membrana, Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Independencia 1027, Santiago, 8389100, Chile.

²Programa de Biología Celular y Molecular, ICBM, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Introducción. La industria productora-exportadora de mariscos en Chile tiene como uno de sus principales problemas la presencia endémica y periódica de Florecimientos Algales Nocivos (FANs), ellos producen toxinas que son filtradas y bioacumuladas en la carne de los mariscos, con el consiguiente riesgo para la salud humana cuando estos alimentos son consumidos. Entre las toxinas más predominantes en Chile, se encuentran las del veneno diarreico de mariscos (VDM). Este problema se enfrenta estableciendo vedas de extracción y producción de mariscos, implicando pérdidas de puestos de trabajo, de mermas económicas significativas para toda la industria y el riesgo de perder mercados internacionales de alta sensibilidad a la calidad e inocuidad de los alimentos. Una de las causas por las cuales se toma a la veda como iniciativa de control de los FANs, muchas veces afectando localidades que no tienen este problema, la carencia de métodos que permitan un seguimiento simple, rápido, de bajo costo y masivo, facilitando una detección temprana de las toxinas en el marisco. **Objetivo.** Generar un ensayo simple, rápido, de bajo costo y masivo, que facilite la detección de las toxinas del VDM. **Metodología.** Ensayo enzimático y evaluación por inhibición de PP2A usando la enzima recombinante de *Mytilus chilensis*. **Resultados.** La enzima PP2A recombinante de *Mytilus chilensis*, detecta toxinas del VDM 100 veces más sensible respecto a las

exigencias de los organismos regulatorios a nivel mundial. **Conclusión.** La enzima PP2A recombinante de *Mytilus chilensis*, permite desarrollar plataformas de biosensores para toxinas del VDM, generando herramientas tecnológicas que permitirán un mejor control de la materia prima acuícola y lograr el manejo de ella en cada etapa del proceso productivo.

Agradecimientos. Financiado por FONDEF IDeA de dos etapas (ID16I10145), Chile. Se agrade al Dr Edio Maldonado por su participación y desarrollo en la Biología Molecular para esta aplicación.

S6-3

Del Campo M^{1*}, Lara H², Lagos N¹

Toxinas paralizantes como moduladores de la actividad nerviosa simpática, implicancias en fertilidad

¹Laboratorio Bioquímica de Membrana, Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Independencia 1027, Santiago, 8389100, Chile.

²Laboratorio Neurobioquímica, Departamento de Bioquímica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santos Dumont N° 964, Independencia, Santiago de Chile, 8380494

Dado que uno de los principales efectores que gatilla al síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un aumento en la actividad simpática a través de la inervación del nervio ovárico; y que Neosaxitoxina (NSTX) es una toxina paralizante con la capacidad de inhibir específicamente a los canales de sodio voltaje dependientes, responsables de la depolarización neuronal, nosotros postulamos que NSTX es capaz de inhibir y/o revertir la formación de quistes en el ovario, restableciendo la función ovárica y reproductiva en un modelo de rata de SOP. Para demostrar aquello, administramos vía intraovárica NSTX de manera crónica en ratas sanas y en ratas modelos de SOP, determinando a través de parámetros bioquímicos, hormonales y



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

morfológicos, la capacidad ovulatoria de estas ratas. Nuestros resultados indican que NSTX es capaz de restituir la función ovárica perdida por la administración de Valerato de Estradiol (VE, genera fenotipo poliquístico), lo cual se traduce en que, al comparar las ratas a las cuales se les administro NSTX contra las ratas a las cuales sólo se les administró VE, observamos un aumento en el número de cuerpos lúteos y una disminución de los quistes y prequistes; además de una recuperación de la actividad cíclica ovulatoria de la rata, un restablecimiento de las concentraciones hormonales de Progesterona y Testosterona, y una disminución de Noradrenalina, sin afectar la concentración de Acetilcolina, por efecto de NSTX. El fin de este estudio es establecer a NSTX como un agente terapéutico contra el síndrome de ovario poliquístico, al establecer los estudios preclínicos en animales que justifiquen su futura licencia en la industria farmacéutica.

Financiamiento: Proyecto Fondecyt 1170291 (H. Lara).

S6-4

Hinzpeter J

Gonyautoxin: Pain management after intra and peri articular infiltration

Universidad de Chile

The objective of this symposium is to evaluate the effect of a single dose of Gonyautoxins for pain control after total knee arthroplasty (TKA). Improvements in pain management techniques in the last decade have had a major impact on the practice of total knee arthroplasty (TKA). Gonyautoxin are phycotoxins, whose molecular mechanism of action is a reversible block of the voltage-gated sodium channels at the axonal level, impeding nerve impulse propagation. We have study 30 consecutive patients with osteoarthritis with Kellgren & Lawrence level of two or more, who required TKA. This study was designed to evaluate the clinical efficacy of Gonyautoxin infiltration, as a long acting pain blocker in TKA. Fifteen patients received a total dose of 40 mg of

Gonyautoxin during the TKA operation. Postoperatively, all patients were given a standard painkiller protocol: 100 mg of intravenous ketoprofen and 1000 mg of oral acetaminophen every 8 hours for 3 days. The Visual Analog Scale (VAS) pain score and range of motion were recorded 12, 36, and 60 hours post-surgery. Results were compared to the 2014 TKA cohort. All patients reported pain of 2 or less on the VAS 12 and 36 hours post-surgery. 25 patients (83.33%) achieved successful pain management. Moreover, all scored were less than 4 at 60 hours post-surgery. All patients achieved complete flexion $\geq 90^\circ$ 60 hours after surgery and 24 patients achieved full extension before hospital discharge. The median VAS pain score for each evaluation period was ≥ 2 . No side effects or adverse reactions to Gonyautoxin were detected in the follow-up period. The median VAS pain score for each evaluation period was ≥ 2 . The 25 Gonyautoxins treated patients who achieved successful pain management had a median VAS pain score of 0 after 36 and 60 hours. Gonyautoxins are safe and effective in pain management after TKA when used as a single intra-articular dose. For the first time, this study has shown the effect of blocking the neuronal transmission of pain by locally infiltrating Gonyautoxin during TKA, all patients have experienced pain relief without the use of opioids. This protocol shows adequate pain control in TKA, reducing discharge to 3 days and greater range of motion, improving the post-operated patient experience. All patients successfully responded to the pain control. The Gonyautoxin infiltration was safe and effective in all patients.

S7

Simpósio 7: Canales y transportadores

Coordinador: Diego Varela (Universidad de Chile)

S7-1

Melvin JE¹, Catalán MA^{1,2}

Mecanismo de secreción de fluido dependiente de cAMP en glándulas exocrinas



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

¹National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, USA

²Instituto de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Chile

Introducción. Estudio en glándulas salivales de roedores muestran que la mayoría del fluido secretado se asocia con aumentos en la concentración intracelular de Ca^{2+} , mientras que la ruta de señalización dependiente de cAMP se caracteriza por un menor volumen de fluido secretado pero mayores concentraciones de proteínas y HCO_3^- que son los principales tampones fisiológicos que regulan el pH en la cavidad oral. **Objetivo.** Evaluar el papel de diversos canales y transportadores de iones y la contribución de la ruta de señalización dependiente de cAMP en la tasa de secreción y en la composición del fluido. **Metodología.** La función secretora fue evaluada mediante perfusión *ex vivo* de glándulas submandibulares de ratón. Los cambios en el volumen celular y actividad de transportadores de iones fueron medidos por fluorimetría y la actividad de canales de iones fueron medidas usando la técnica de patch clamp en células aisladas de glándulas submandibulares. **Resultados.** La secreción de fluido dependiente de Ca^{2+} fue anulada en glándulas carentes de *Tmem16A* (*Tmem16A*^{-/-}). Sin embargo, la secreción de fluido dependiente de cAMP resultó inalterada en glándulas submandibulares de ratones *Tmem16A*^{-/-}, *Cftr*^{AF508/AF508} y *CIC-2*^{-/-}. Mediciones en células aisladas mostraron un aumento del volumen celular dependiente de cAMP. Este aumento del volumen es esencial para la secreción de fluido en respuesta a cAMP y depende del transportador *Nkcc1* ya que la secreción fue severamente inhibida en glándulas carentes de *Nkcc1* (*Nkcc1*^{-/-}). Por último, observamos una drástica reducción en la secreción dependiente de cAMP en glándulas tratadas con bloqueadores de VRAC. **Conclusión.** La secreción de fluido dependiente de cAMP depende críticamente de la secreción vectorial de Cl^- , donde el co-transportador basolateral *Nkcc1* es responsable de acumular intracelularmente Cl^- por sobre su potencial de reposo. La ruta de eflujo

de Cl^- en la secreción dependiente de cAMP aparentemente es VRAC.

Agradecimientos. Se agradece financiamiento Proyecto Fondecyt 1171135 (MAC) del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (Chile) y el Intramural Research Program of the NIH, NIDCR (JEM).

S7-2

Guequén A¹, Fernández-Moncada I¹, Mancilla A^{1,2}, Villanueva S^{1,2}, Philp AR^{1,2}, Ruminot I¹, Flores CA¹

Secreción de aniones en la fisiología de las vías aéreas

¹Centro de Estudios Científicos (CECs), Valdivia, Chile. ²Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

Introducción. La homeostasis de las vías aéreas es mantenida por un fino balance entre la secreción y absorción de iones mediada por canales y transportadores estratégicamente situados en las células epiteliales que recubren las vías aéreas. Gran parte del conocimiento de los mecanismos y entes moleculares que rigen estos procesos ha sido generado por estudios en fibrosis quística (FQ), la enfermedad genética más común en humanos, producto de mutaciones en el gen *CFTR* que produce acumulación de mucinas y obstrucción de vías aéreas menores, así como el establecimiento de infecciones bacterianas crónicas que socaban la función pulmonar de manera irreversible. Existe en la actualidad mucha información que apunta a que la secreción de cloruro es el mecanismo secundario de la patogénesis de FQ y que la disminución de la secreción de bicarbonato es responsable del deterioro pulmonar ya que afecta el desplegamiento de mucinas y actividad bactericida en las vías aéreas. **Objetivo.** Estudiar el efecto de la disminución de la secreción de bicarbonato en las vías aéreas de ratón. **Métodos.** Traquéas de ratón son analizadas para estudios de electrofisiología, clearance, pH e inmunolocalización. Los protocolos animales fueron aprobados por IACUC institucional. **Resultados.**

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

La inhibición del transporte de bicarbonato redujo la magnitud de la corriente aniónica en el epitelio de la tráquea, en paralelo a una disminución del pH intracelular. Un animal deficiente para el transporte de bicarbonato mostró histología alterada con mucus en las vías aéreas.

Conclusiones. La disminución de la secreción de bicarbonato en las vías aéreas produce disminución del mecanismo de limpieza de las vías aéreas semejante a lo observado en FQ. Estos resultados indican que la disminución de la secreción de bicarbonato afecta negativamente la función de las vías aéreas y refleja lo observado en estudios en cultivos celulares de pacientes humanos afectados por FQ.

Agradecimientos. FONDECYT 1151142 y Programa de Financiamiento Basal de CONICYT.

S7-3

Simón F^{1,2}, Gatica S¹, Villegas A¹, Villegas V¹, Cabello-Verrugio C¹, Varela D^{2,3}

Papel del canal TRPM7 en la disfunción endotelial

¹Facultad de Ciencias de la Vida, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile. ²Millennium Nucleus of Ion Channels-Associated Diseases (MiNICAD), Chile. ³Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Las inflamaciones sistémicas provocan severas alteraciones en la función de múltiples órganos lo cual incrementa la tasa de mortalidad. En este contexto, las inflamaciones sistémicas del tipo sépticas y endotoxémicas representa un grupo relevante en este tipo de patologías. Numerosos estudios muestran que la causa subyacente a la disfunción de órganos en endotoxemias se origina, entre otras causas, en la disfunción endotelial. El aumento de la permeabilidad endotelial, o también llamado hiperpermeabilidad endotelial, es uno de los eventos importantes asociados a la disfunción endotelial, lo cual contribuye a la formación de edema, cambios en la volemia y la presión sanguínea, y alteraciones en la función de órganos.

Todos estos factores contribuyen al incremento de la mortalidad. Se ha establecido que la entrada de Ca^{2+} a las células endoteliales y la consecuente variación en el nivel intracelular de Ca^{2+} es un evento necesario para el establecimiento de la disfunción endotelial, generando una serie de características patogénicas en el endotelio. El canal de iones permeable a Ca^{2+} , TRPM7 (*transient receptor potential melastatin 7*), es una proteína clave en la generación y desarrollo de la hiperpermeabilidad endotelial durante endotoxemia, el cual media el cambio en los niveles de Ca^{2+} intraendotelial induciendo eventos fisiopatológicos. Células endoteliales expuestas a endotoxina muestran una disminución de la expresión de proteínas de adhesión endotelial, lo cual es inhibido mediante la supresión de TRPM7. Además, se observa que la generación de hiperpermeabilidad endotelial inducida por endotoxina decrece también con la supresión de TRPM7. Notablemente, el aumento de la permeabilidad endotelial a Ca^{2+} en respuesta a endotoxina, es decrecida significativamente por la supresión de TRPM7. Ratas endotoxémicas con represión de la expresión y/o actividad de TRPM7 muestran una menor tasa de mortalidad que se correlaciona con la disminución de la formación de edema y disfunción de órganos, indicando que TRPM7 cumple una función importante en la generación de la hiperpermeabilidad endotelial durante endotoxemia. Además, el aumento de citoquinas pro-inflamatorias circulantes característico de la endotoxemia es disminuido con la supresión de TRPM7, mientras que las citoquinas anti-inflamatorias no sufren cambios. Así, TRPM7 es una proteína clave en la generación de la patología endotoxémica, presentándose como una alternativa terapéutica para este tipo de patologías.

S7-4

Morales D, Hermosilla T, Varela D

Control del calcio intracelular durante la respuesta de lucha o huida

Millennium Nucleus of Ion Channels-Associated Diseases (MiNICAD), Universidad de Chile,



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Santiago, Chile. Programa de Fisiología y Biofísica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Introducción. La actividad de los canales de calcio de tipo L está asociada con la duración de la fase de meseta del potencial de acción cardíaco (AP) y está controlada por dos tipos de inactivación, una dependiente de potencial y otra dependiente de calcio (VDI y CDI, respectivamente). Si bien ha sido demostrado que durante la estimulación β -adrenérgica es observado un aumento en la corriente de tipo L, cómo es regulado este ingreso de calcio es desconocido. **Objetivo.** Examinar el papel de ambos procesos de inactivación en el control del ingreso de calcio durante el potencial de acción de cardiomiocitos de ratas neonatas. **Metodología.** En este trabajo estudiamos las corrientes tipo L de cardiomiocitos de ratas neonatas estimulados con su propio potencial de acción (con protocolos de self-AP) en conjunto con la inhibición independiente de VDI o CDI (sobrexpresando $\text{Ca}_v\beta_{2a}$ o calmodulina mutantes, respectivamente). Todos los estudios se realizaron en conformidad y con la aprobación del Comité Bioético Institucional de la Universidad de Chile. **Resultados.** Los resultados observados muestran que ambos procesos de inactivación están involucrados en establecer la duración del potencial de acción, y que la estimulación con Isoproterenol acorta la duración del potencial de acción, en parte, debido a un aumento de la inactivación de los canales tipo L. Más aun, en cardiomiocitos con corrientes tipo L carentes de CDI el Isoproterenol tiene un efecto menor comparado con cardiomiocitos que tienen corrientes tipo L carentes de VDI. **Conclusión.** Nuestros experimentos demuestran que durante la respuesta β -adrenérgica el ingreso de calcio es controlado principalmente por la inactivación dependiente de calcio durante el potencial de acción.

Agradecimientos. Financiado por Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico

(1160900). El Núcleo del Milenio de Enfermedades Asociadas a los Canales Iónicos (MiNICAD) es un Núcleo del Milenio respaldado por la Iniciativa Científica Milenio del Ministerio de Economía, Desarrollo y Turismo (Chile).

S8

Simpósio 8: Simposio de investigadores jóvenes

Coordinadora: Paola Llanos (Universidad de Chile)

S8-1

Arevalo N¹, Rojas C², Inostroza M², Castillo D¹, Rogers NK³, Behrens MI^{3,4,5}, SanMartín CD^{1,5}

Influence of vitamin D receptor polymorphism in P-glycoprotein expression in mild cognitive impairment patients: Possible role in beta amyloid clearance

¹Centro de Biología Integrativa, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor. ²Escuela de Tecnología Médica, Universidad Mayor, ³Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, ⁴Centro de Investigación Clínica Avanzada (CICA), Universidad de Chile, ⁵Departamento de Neurología y Neurocirugía Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile.

Introduction. Mild cognitive impairment (MCI) is the initial stages of Alzheimer's disease. The imbalance in the production versus the clearance of A β peptide is the most accepted theory the pathogenesis. One of clearance pathway of soluble A β peptide is through LRP-1 and Pgp transporters located in the blood-brain barrier (BBB). Many studies have linked low vitamin D plasma levels with cognitive impairment. The binding of vitamin D to its specific nuclear receptor (VDR) acts as a transcription factor of genes associated with neuroprotection. It has been reported that in the P-gp gene have Vitamin D Response Element and that VDR has single nucleotide polymorphisms (SNPs) that can act by modulating the response to vitamin D. **Objective.** To evaluate the association between SNPs with cognitive

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

status, P-gp/LRP-1 transporters expression in lymphocytes from controls and MCI patients, and in a BBB model. **Method.** 56 MCI patients and 50 elderly volunteers were screened with the Montreal Cognitive assessment (MoCA) and MoCAMIS. All the patients signed the Ethical Committee of the Clinical Hospital of the University of Chile. The VDR SNP: Apa (rs7975232) and Taq (rs731236) were determined by TaqMan SNP genotyping assay. The gene expression in lymphocytes and in HCMEC/D3 cell line (human temporal lobe microvessels) are carried out by qPCR. Statistical analysis: t-test and one-way ANOVA. **Results.** Our result show that for Taq polymorphism, the T allele is a risk factor for MCI (OR = 2.73). Also, the risk allele T in homozygosis (TT) has lower expression of P-gp. For Apa polymorphism, the A allele was mostly represented in controls individuals, and the allele C was greater in the MCI group. The protective AA genotype shows higher levels of expression of P-gp and LRP-1. In HCMEC/D3 cells treatment with 150 nM of vitamin D increase P-gp expression.

Acknowledgment. FONDECYT no11171061 (CSM), no1151297 (MIB), UMayor I-2018026.

S8-2

Vargas R¹, Urbina R¹, del Campo A¹

Potential role of the mitochondrial unfolded protein response as an early marker of sarcopenia

¹Departamento de Farmacia, Facultad de Química y de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Introduction. Sarcopenia is a multifactorial syndrome that occurs with age and results in loss of skeletal muscle mass and function, becoming one of the most important changes in elderly due to subsequent loss of mobility and physical capacity. Recent studies in a middle age murine model have shown early changes at cellular and molecular levels, which precede symptomatology. Molecular mechanisms underneath sarcopenia

show that mitochondria have a key role. The Mitochondrial Unfolded Protein Response (UPR^{mt}) is a recently describe adaptive mechanism that may underlie cell response to different types of stress, including time. **Aims.** To determine the changes in UPR^{mt} related proteins in mice of different age and correlate the appearance of sarcopenia symptoms. **Methods.** Gene expression was assessed by Real time PCR. Images were taken by confocal microscopy and analyzed using ImageJ. Protein levels were determined by Western Blot. **Results.** Regarding mitochondrial morphology more fused mitochondria were observed in the group of 10-14 months, accompanied by an increase of intermyofibrillar mitochondria perpendicular to the axis of the fiber. UPR^{mt} related genes were significantly increase in the 10-14 months old group when compared with young mice. **Conclusions.** Significant changes in the mitochondrial network can be found in the 10-14 months old group. These changes correlate with an increase in the adaptive mitochondrial unfolded protein response and suggest a role in the development of future sarcopenia symptoms.

S8-3

Basualto-Alarcón C^{1,2,3}, Bozán MF⁴, Bevilacqua J^{5,6}, Urrea F⁷, Jaña F¹, Trumpff C^{8,9}, Cárdenas JC^{3,10,11,12}, Picard M^{8,9,13,14}

Mitochondria: morphology, function and disease

¹Health Sciences Department, Universidad de Aysén, Coyhaique, Chile. ²Anatomy and Legal Medicine Department, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile. ³Geroscience Center for Brain Health and Metabolism, Santiago, Chile. ⁴Department of Internal Medicine, Hospital Clínico Universidad de Chile; Faculty of Medicine, University of Chile. ⁵Department of Neurology and Neurosurgery, Hospital Clínico Universidad de Chile; Faculty of Medicine, University of Chile. ⁶Department of Neurology and Neurosurgery, Clínica Dávila, Santiago, Chile. ⁷Molecular and Clinical Pharmacology Program, Institute of Biomedical



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Sciences, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile. ⁸Department of Psychiatry, Division of Behavioral Medicine, Columbia University Irving Medical Center, New York, USA. ⁹New York State Psychiatric Institute, New York, USA. ¹⁰Laboratory of Cellular Metabolism and Bioenergetics, Center for Integrative Biology, Faculty of Sciences, Universidad Mayor, Santiago, Chile. ¹¹The Buck Institute for Research on Aging, Novato, USA. ¹²Department of Chemistry and Biochemistry, University of California, Santa Barbara, USA. ¹³Department of Neurology, H. Houston Merritt Center, Columbia Translational Neuroscience Initiative, Columbia University Irving Medical Center, New York, USA. ¹⁴Columbia Aging Center, Columbia University Mailman School of Public Health, New York, USA.

Introduction. Mitochondria has recently re-emerged as a relevant actor in cellular physiology. A broader view, beyond the one that considered mitochondria as the “power house of the cell”, is taking place in the scientific community and roles in cellular physiology and disease are now being described. As a complex organelle, a comprehensive analysis of mitochondria must include not only function, but also morphology. **Objectives.** To analyze the role that mitochondria has under different stress conditions. **Methodology.** Human derived skeletal muscle myoblasts were studied in order to determine mitochondrial function (mitochondrial membrane potential, oxygen consumption rate, cell death) in control and a disease state: idiopathic inflammatory myopathy (IIM). Human derived fibroblasts were analyzed as a model to assess the effect that a “synthetic stress hormone” (dexamethasone) has on mitochondrial function and signaling. Both studies were approved by the respective ethical boards. **Results.** IIM myoblasts exhibited diminished oxygen consumption, in addition to a hyperpolarized mitochondrial membrane potential, in a normal glucose enriched growing medium. To determine whether this was the result of a mitochondrial dysfunction, we tested mitochondrial ability to adapt to stress, by

growing cells for seven days in a medium without glucose but with galactose. IIM cells were able to adapt, increasing significantly their mitochondrial oxygen consumption but showing a higher percentage of cell death in galactose medium compared to controls. In a “cellular stress model”, the use of dexamethasone showed that glucocorticoid signaling was sufficient to induce mtDNA extrusion from mitochondria, altering mitochondrial morphology and function. **Conclusions.** The assessment of both, function and morphology, are necessary to reveal a comprehensive “mitochondrial health status” and represent important indicators to measure and understand the role that mitochondria plays in physiology and pathophysiology.

Acknowledgments. FONDECYT postdoctoral #3150623 (CBA), FONDECYT postdoctoral #3170813 (FAU), FONDECYT #11170291 (FJ) FONDECYT #1160332 (CC), FONDECYT #1151383 (JB) and FONDAF program grant #15150012 (CC), NIH grants GM119793 and MH113011 (MP). Thanks to Daniel Rappaport (M.D.), Hospital Clínico de la Universidad de Chile, for helping with biopsy procedures.

S9

Simposio 9: Obesidad y diabetes, patologías de multi-impacto: Efectos sobre la placenta, niños, adultos y microbiota

Coordinador: Fabián Pardo (Universidad de Valparaíso)

S9-1

Gotteland M¹, Magne F², Navarrete P³ Microbiota y diabetes

Department of Nutrition¹ Microbiology and Mycology Program², Faculty of Medicine, Universidad de Chile; INTA³, Universidad de Chile

The homeostasis of the digestive ecosystem is mainly determined by the close relationship existing between the gut microbiota (GM), the local immune system and the epithelial barrier.

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Increasing evidence suggests that both the intestinal barrier function and the GM are altered in subjects with obesity or type-2 diabetes (T2D), being this dysbiosis characterized by a decrease of the butyrate-producing bacteria and the mucus-living bacteria *Akkermansia muciniphila*. These events are favored by the regular intake of diets rich in fat and poor in fibers and phytochemicals and the increasing consumption of ultra-processed foodstuffs containing additives such as non-caloric sweeteners, emulsifiers and maltodextrin. As results of the dysbiosis, an unbalanced presence of microbial-associated molecular patterns (MAMPS) is observed in the gut lumen (LPS, flagellin, peptidoglycan, etc.) and the production of bacterial metabolites is altered, with a lower production of short chain fatty acids (SCFAs) and a modified profile of bile salt conjugation. Such changes affect the expression of epithelial tight-junction proteins, contributing to the loss of barrier function and the subsequent appearance of metabolic endotoxemia and low grade inflammation, insulin resistance, T2D and eventually hepatic and/or cardiovascular complications. In addition, the decreased production of SCFAs may lower the secretion of the incretin/anorexigenic hormones, GLP-1 and PYY, and the intestinotrophic hormone GLP-2 by the enteroendocrine L-cells, amplifying the alterations of insulin regulation and barrier function. The development of dietary (prebiotics, probiotics) and therapeutic (antibiotics, microbiota transplantation) tools targeting the GM constitutes an interesting strategy for the prevention or management of obesity and T2D. Regarding the glucose-lowering drug, metformin, animal studies suggest that part of its effects are microbiota-dependent. Indeed, they may be abrogated by antibiotic administration and the fecal transplant of metformin-treated donor mice to glucose-intolerant recipients improves their glucose tolerance. Furthermore, metformin stimulates agmatine-producing bacteria and the growth of *A. muciniphila* in the GM. As reported in a recent clinical trial, this microorganism can normalize gut barrier function and metabolic

alterations in humans and might therefore be considered a next generation probiotic.

S9-2

Carrasco-Wong I¹, Moller A², Giachini F³, Lima V³, Toledo T^{4,8}, Stojanova J⁵, Sobrevia L^{6,7,8}, San Martín S^{1,9}

Estructura placentaria en diabetes mellitus gestacional

¹Biomedical Research Centre, School of Medicine, Universidad de Valparaíso, Chile.

²Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

³Institute of Biological and Health Sciences, Federal University of Mato Grosso, Brazil.

⁴Department of Basic Sciences, Faculty of Sciences, Universidad del Bío-Bío, Chile.

⁵Interdisciplinary Centre for Health Studies (CIESAL), Universidad de Valparaíso, Chile.

⁶Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Universidad de Sevilla, Spain. ⁷University of Queensland Centre for Clinical Research (UQCCR), Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Queensland, Australia.

⁸Cellular and Molecular Physiology Laboratory (CMPL), Department of Obstetrics, Division of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile. ⁹Group of Research and Innovation in Vascular Health (GRIVAS Health), Chile.

Chile.

La placenta es un órgano transitorio que posee funciones nutricionales, endocrinas e inmunológicas cruciales para la sustentación de la vida fetal. Varios factores facilitan o modifican el funcionamiento de este órgano con implicancias en el flujo sanguíneo fetal y materno, el nivel de nutrientes, la expresión y la expresión y función de receptores y transportadores, así como también la estructura de este órgano. La morfología de la placenta es preponderante en el intercambio de nutrientes y gases así como macro y micronutrientes. La morfología placentaria es también determinante de la función placentaria y es fundamental para comprender a cabalidad las diversas patologías gestacionales. Diabetes

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

mellitus es una patología metabólica de alta prevalencia en la población chilena. Esta patología en el embarazo no solo afecta a la madre sino que también al feto. En esta revisión describimos los mayores cambios morfológicos observados en placenta de madre-feto con diabetes mellitus gestacional. Los cambios macroscópicos como el aumento del área y del volumen de la placenta, son adaptaciones del órgano a la alta demanda de nutrientes que presenta el feto, que suele nacer grande para la edad gestacional. A nivel microscópico, en las vellosidades terminales se observa hallazgos histológicos asociados a daño, como aumento de nudos sincitiales, necrosis, inmadurez vellocitaria y áreas con contenido fibrinoide. Como efecto compensatorio, se observa esencialmente corangiosis y aumento de las ramificaciones de los capilares en las vellosidades. Varios de los hallazgos morfológicos encontrados en humanos pueden observarse también en modelos animales de esta patología. Las implicancias funcionales de las modificaciones estructurales de la placenta, en diabetes mellitus, distan de ser completamente comprendidas y requieren de mayores análisis.

Agradecimientos. CONICYT, FONDECYT 1190316, Proyectos en Temas Estratégicos CYTED-CONICYT, Convocatoria 2017, 918PTE0540.

S9-3

Fabián F^{1,2}, Orellana V^{1,2,3}, Gómez J^{1,2,3}, Aedo A², Sobrevia L^{2,4,5}

Obesidad y ganancia excesiva de peso durante el embarazo y sus consecuencias en la función endotelial placentaria

¹Metabolic Diseases Research Laboratory, Centro Interdisciplinario de Investigación en Salud Territorial del Valle de Aconcagua (CIISTe Aconcagua), Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Valparaíso, Chile.

²Cellular and Molecular Physiology Laboratory (CMPL), Department of Obstetrics, Division of Obstetrics and Gynaecology, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³Escuela de Tecnología Médica, Campus San Felipe, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile. ⁴Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Universidad de Sevilla, Seville, Spain. ⁵University of Queensland Centre for Clinical Research (UQCCR), Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Queensland, Herston, Queensland, Australia.

La ganancia excesiva de peso gestacional (eGWG) se refiere a la madre que aumenta de peso durante el embarazo más allá de los rangos recomendados. La eGWG es diferente dependiendo del índice de masa (IMC) pregestacional de la madre, siendo menor el rango en mujeres con obesidad. La eGWG está asociada a una reducción en la respuesta dilatadora mediada por óxido nítrico (NO) en anillos de vena de cordón umbilical. Así mismo, la obesidad materna se asocia con menor respuesta a agentes vasodilatadores en el mismo lecho vascular. El Instituto de Medicina (IOM) de los Estados Unidos recomienda un rango total de ganancia de 11.5 a 16 kg con una tasa de incremento de 0,42 kg/semana (0,35-0,5) en el segundo y tercer semestre de embarazo en mujeres con IMC pregestacional normal. Debido a que es posible detectar la eGWG en el segundo semestre, nuestro objetivo es proponer la medición de una tasa diferenciada en el segundo semestre como herramienta diagnóstica en nuestra población en mujeres con un IMC pregestacional normal u obeso. De igual forma, evaluamos si la eGWG y/o la obesidad pregestacional se asocia con una baja respuesta muscular lisa vascular y endotelial en la microvasculatura fetoplacentaria. Evaluamos el seguimiento de 174 embarazos a término en mujeres que comenzaban con un IMC normal u obeso (Nw y Ob). Las madres fueron clasificadas según la recomendación de le IOM en adecuada (aGWG) o excesiva (eGWG) GWG. Se evaluó la reactividad vascular a insulina, adenosina y endotelina-1 (ET-1) en anillos pre contraídos pertenecientes a la microvasculatura fetoplacentaria en un miógrafo de alambre en presencia o ausencia de inhibidores de óxido nítrico sintasa (NOS) y bloqueadores de receptores de endotelina. Se realizó cultivos



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

primarios de células endoteliales y de musculatura lisa y se evaluó la producción de NO y ET-1 en células endoteliales y la producción de cGMP en presencia de SNP en células musculares lisas. Anillos de microvasos de placentas provenientes de Nw-eGWG, Ob-aGWG y Ob-eGWG presentaron menor dilatadora a insulina ($87 \pm 5\%$) y mayor respuesta constrictora a endotelina (1.7 ± 0.3 veces). En células endoteliales, provenientes de Nw-eGWG y obesidad, la formación de NO mediada por insulina es menor, mientras que la secreción de ET-1 es mayor ($2,8 \pm 0,1$ veces) que en células con aGWG. En la musculatura lisa el nivel de cGMP es comparable entre los grupos, así también la expresión de los receptores de ET. La tasa de GWG tiene una sensibilidad y especificidad del 40,7% y 79,6%, respectivamente. La obesidad pregestacional y la eGWG aumentan el estado contráctil de la interacción muscular/endotelial de la microvasculatura placentaria.

Agradecimiento. Fondecyt 1190316.

Comunicaciones Póster (CP)

Domingo 8 (CP1 – CP17)

CP1

Retamal MA^{1,2}, Leon CG^{1,2}, Fiori MC³, Stehberg J⁴, Altenberg GA³

4-Hydroxynonenal-induced Cx46 hemichannel inhibition through its carbonylation

¹Centro de Fisiología Celular e Integrativa, Facultad de Medicina. Clínica Alemana Universidad del Desarrollo. Santiago. Chile

²Programa de Comunicación Celular en Cáncer. Facultad de Medicina. Clínica Alemana Universidad del Desarrollo. Santiago. Chile.

³Department of Cell Physiology and Molecular Biophysics, and Center for Membrane Protein Research, Texas Tech University Health Sciences Center, Lubbock, TX 79430-6551, USA.

⁴Laboratorio de Neurobiología, Instituto de

Investigaciones Médicas, Facultad de Ciencias de la vida and Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile.

Introduction. Hemichannels are channels formed by a protein known as connexin (Cx), and they allow the exchange of ions and signaling molecules (e.g., ATP and glutamate) between the cytoplasm and the extracellular milieu. Under physiological conditions, hemichannels present a low open probability. However, under certain pathologies their open probability increases, condition associated to cellular damage and in some cases to cell death. Pathological conditions are characterized by the production of several proinflammatory molecules. Among them, the 4-hydroxynonenal (4-HNE) is one of the most common lipid peroxides produced in response to inflammation and oxidative stress. **Objective.** The aim of this work was to evaluate whether 4-HNE modulates that activity of Cx46 hemichannels. **Methods and Results.** We found that in HeLa cells transfected with human Cx46 attached to GFP (Cx46GFP), incubation with 4-HNE (100 μ M) decreases the rate of Dapi uptake, which was partially restored after the addition of 10 mM dithiothreitol to the bath solution. Additionally, Cx46GFP suffers some changes in its molecular weight due to posttranslational modifications induced by 4-HNE, determined by immunoprecipitation and Western blot analyzes. In *Xenopus laevis* oocytes injected with the mRNA of rat Cx46, 100 μ M 4-HNE decreased hemichannel currents formed by Cx46 wild type and in a mutant expressing only one extracellular cysteine (Cx46C3A). Interestingly, the chemical modification of extracellular cysteines by MTSES, also reduced hemichannel activity in *Xenopus* oocytes. **Conclusion.** This work demonstrates for the first time that Cx46 is post-translationally modified by a lipid peroxide and supports the hypothesis that Cx46 extracellular Cys are sensitive to redox potential.

Acknowledgements. This work was supported by the Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT) N°1160227 (MR),



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

N°1160986 (JS) and ECOS-CONICYT C15B01 (JS).

CP2

Pinto M¹, Bravo ML¹, Balmaceda C², Villarroel A³, Cuello M⁴, Ibáñez C¹

TFPI2 methylation, tumor infiltrating lymphocytes and systemic inflammation determine metastasis and survival in high-grade serous ovarian cancer

¹Department of Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC), Santiago, Chile. ²Center for Clinical Research, Health Technology Assessment Unit, PUC, Santiago, Chile. ³Department of Pathology, Faculty of Medicine, PUC, Santiago, Chile. ⁴Department of Gynecology and Obstetrics, PUC, Santiago, Chile

Background. Ovarian cancer is the deadliest of all gynecologic cancers and high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) is the most prevalent, aggressive type. Recent studies suggest that the tumor microenvironment in the peritoneal cavity plays a key role in ovarian cancer progression and recurrence. Indeed, it is speculated that peritoneal Metastasis-Initiating Cells (MICs) are responsible for earlier recurrence in some patients. Tissue Factor Pathway Inhibitor-type 2 (TFPI2) is a known tumor suppressor gene; TFPI2 promoter is frequently methylated in several malignancies. On the other hand, ovarian tumors are highly immunogenic and associated to chronic low-grade inflammation. **Objective.** To evaluate the role of TFPI2 in MICs and the influence of systemic inflammation and Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) on HGSOC patient survival. **Methods.** Our study involved 4 ovarian cancer cell lines, primary cultures and a cohort of 128 HGSOC patients. CD3+/CD4+/CD8+ TILs were determined by immunohistochemistry from biopsies. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and serum Lactate Dehydrogenase (LDH) were measured as indicators of systemic inflammation. Data were analyzed by univariate and multivariate analyses. **Results.** *In vitro*, TFPI2

methylation/downregulation increases cancer-cell invasion and migration, this also correlates to metastasis in tissue samples. In patients, systemic inflammation measures (NLR or LDH) had a significant impact upon overall survival (OS) (log-rank test $p < 0.001$). Univariate analysis demonstrated that NLR, serum LDH, debulking surgery, and intra-epithelial TILs significantly impact both progression free survival (PFS) and OS. **Conclusions.** Our data suggest TFPI2 methylation is a key step in ovarian cancer metastasis. Also, systemic inflammation and TILs are early prognostic factors in HGSOC. In particular, intraepithelial CD4+ cells are associated to better PFS and OS. Our results confirm previous reports demonstrating that intraepithelial CD8+ cells increase PFS. We suggest a combined score using systemic inflammation and TILs has the potential to be used for HGSOC patients' prognosis.

Acknowledgements. Funded by FONDECYT 11140657 (MLB) and ROCHE (MP and CI)

CP3

Mariqueo T¹

Glycine receptor beta subunit plays a critical role in central pain sensitization

¹Center for Medical Research, School of Medicine, University of Talca, Talca-Chile

Introduction. The glycine receptors (GlyRs) are ligand-gated chloride channels constructed by five different subunits $\alpha 1-4$ (functional) and a β auxiliary subunit (β GlyR) assembled as homomeric receptors or as heteromeric receptors containing α and β subunits. Impairment in GlyRs mediated inhibitory neurotransmission is thought to play a critical role in central pain hypersensitivity. **Objective.** We evaluated the role of β GlyR subunit in the establishment of chronic pain. **Methods.** By RT-qPCR and Western blot of spinal cord tissues obtained from neuropathic (Chronic Constriction Injury, CCI) and inflammatory (Zymosan injected) rat models of chronic pain and bioinformatics we evaluated

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

β GlyR expression and their domains for interleukin IL-1 β modulation. All experiments were conducted in accordance with NIH-USA guidelines and Institutional Animal Care and Use committee at the University of Santiago, Chile. **Results.** RT-qPCR analysis showed increased β GlyR gene expression after 3 days of CCI surgery and similar results were obtained by Western blot analysis. Inflammatory pain model showed increased level of β GlyR gene expression after 4 hours. A homology model of homopentameric (5 α 1) and heteropentameric GlyRs (composed by 2 α 1 and 3 β subunits) was developed and used to obtain interfaces of interaction between GlyRs and interleukin IL-1 β . Our results showed that sites of interaction of IL-1 β with GlyR is associated with residues belonging of the back of the loop C, Cys-loop and Pre-M1 regions of the β GlyR subunit. This binding mode involves mainly hydrogen bonds between Glu1-Asn53 (IL-1 β) with Thr158 (β GlyR), Glu50-Glu51 (IL-1 β) with Arg160 (β GlyR), Ala1-Val3 (IL-1 β) with Tyr204 (β GlyR) and Asn53-Asp54 (IL-1 β) with Arg227 (β GlyR). **Conclusion.** These findings suggest an important, albeit underappreciated role of auxiliary β GlyR in the establishing of chronic pain sensitization.

Acknowledgements. FONDECYT 3170690 (Chile).

CP4

Flores-Opazo M, Castro-Sepúlveda M, Valladares-I de D, Zbinden-Foncea H
Increased accumulation of lipids in human diabetic FAP-derived adipocytes is associated with reduced stimulated lipolysis and impaired insulin anti-lipolytic effect

Laboratorio de Ciencias del Ejercicio y el Movimiento, Escuela de Kinesiología, Facultad de medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago Chile

Introduction. T2DM is linked to ectopic fat deposition in muscle, i.e. intramuscular adipose tissue (IMAT) that associates with muscle insulin

resistance and sarcopenia. Recently, IMAT origin was attributed to muscle-resident fibro-adipogenic precursor cells (FAPs). Whether T2DM modifies FAPs phenotype and thus facilitates accumulation of IMAT is unknown. On the other hand, studies have shown reduced IMAT following exercise training; however, mechanisms involved await to be determined. **Aims:** to characterize functional capacities in cultured human FAP-derived adipocytes established from healthy and T2DM donors and to explore the effect of exercise-conditioned serum (ECS) on lipid accumulation in these adipocytes. **Methods.** FAPs were isolated from muscle biopsies (n = 3, 1 healthy, 2 DM) by tissue explant (ethics approved by ethics committee-UFT) and cell sorted using MACS with specific PDGFR-1 α antibody. Proliferation was assessed using cell counting and adipogenic differentiation induced by a standard hormonal cocktail. Adipogenic markers expression was studied using RT-qPCR and WB. Lipid accumulation was determined at DIFF-day14 using ORO-staining, forskolin [FSK]-stimulated lipolysis and insulin anti-lipolytic effect were determined by glycerol content in media. Additionally, adipocytes were treated with ECS for 8h and lipid content was determined as above. Data were collected from triplicates, presented as mean \pm SD in bar graphs and analyzed using 2-way ANOVA with multiple comparisons and uncorrected Fisher's LSD test or unpaired t-test as indicated. **Results.** No difference in proliferation between FAP phenotypes, but T2DM-FAPs differentiated significantly more, and consequently, accumulated more lipids than counterparts (approx. 5-fold). When normalized over content of adipocytes, T2DM-FAP-derived adipocytes showed reduced lipolysis and insulin anti-lipolytic effect. Exposure to ECS significantly reduced lipid content in diabetic adipocytes. **Conclusion.** Diabetes induced phenotypic changes in human FAPs that may favor fat accumulation, including increased adipogenic potential, reduced lipolysis and impaired insulin anti-lipolytic effect. Interestingly, circulating factors in ECS may

reverse this response and prevent appearance of IMAT.

Acknowledgements: authors thank Dr Pamela Mattar, Institute of Nutrition and Food Technology [INTA]-Universidad de Chile for her assistance in optimization of *in vitro* lipolysis assay and kind donation of reagents.

CP5

Subiabre M¹, Villalobos-Labra R¹, Silva L^{1,2}, Fuentes G^{1,3}, Toledo F^{1,4}, Boric M⁵, Sobrevia L^{1,6,7,8}

Exogenous insulin requires MAPK activation to reverse the umbilical vein endothelial dysfunction observed in pregnant women who develop gestational diabetes mellitus treated with insulin

¹Cellular and Molecular Physiology Laboratory (CMPL), Department of Obstetrics, Division of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago Chile.

²Immunoendocrinology, Division of Medical Biology, Department of Pathology and Medical Biology, University of Groningen, University Medical Center Groningen (UMCG), Groningen, The Netherlands.

³Biomedical Department, Faculty of Health Sciences, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile.

⁴Department of Basic Sciences, Faculty of Sciences, Universidad del Bío-Bío, Chillán, Chile.

⁵Department of Physiology, Faculty of Biological Sciences, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago Chile.

⁶Graduate Program in Gynecology, Obstetric, and Mastology, Botucatu Medical School (FMB), São Paulo State University (UNESP), Sao Paulo, Brazil.

⁷Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Universidad de Sevilla, Seville, Spain.

⁸University of Queensland Centre for Clinical Research (UQCCR), Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Queensland, Herston, Queensland, Australia.

Introduction. Gestational diabetes mellitus (GDM) associates with maternal hyperglycaemia,

foetoplacental endothelial dysfunction, and impaired insulin signaling. Women with GDM treated with diet (GDM*d*) that show hyperglycaemia are passed to insulin therapy (GDM*i*). Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) from GDM*i* show increased L-arginine transport via hCAT-1, nitric oxide synthesis via eNOS and expression of insulin receptor A (IR-A). GDM*i* alterations are reversed treating these cells with exogenous insulin. Insulin triggers preferential activation of 44 and 42 kDa mitogen-activated protein kinases (p44/42^{mapk}) or protein kinase B/Akt (Akt) by its action on insulin receptor A (IR-A) or B (IR-B), respectively. However, the involvement of p44/42^{mapk} and Akt in the effect of insulin in HUVECs from GDM*i* is unknown. **Objective.** To determine whether insulin activation of p44/42^{mapk} and Akt is altered in HUVECs from GDM*i*. **Methods.** HUVECs were isolated from full-term pregnancies collected at the Clinical Hospital CHRISTUS-UC (Chile). The study conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. HUVECs were from full term normal, GDM*d*, or GDM*i* pregnancies. Activator phosphorylation of p44/42^{mapk}, Akt and eNOS was evaluated by Western blot. IR-A and IR-B mRNA expression was measured by qPCR. L-arginine transport kinetics was determined in Krebs solution and NO level was measured in cells loaded with DAF-FM. Experiments were performed in the absence or presence of exogenous insulin, Akt inhibitor IV (Inh IV), and PD-98059 (MAPKK1/2 inhibitor). **Results.** GDM*i* associated with higher ($P < 0.04$, unpaired ANOVA) IR-A but not IR-B mRNA expression compared with cells from normal pregnancies. Phosphorylation of p44/42^{mapk} was higher ($P < 0.04$) in cells from GDM*i* compared with normal pregnancies but similar to GDM*d* pregnancies. GDM*i* did not alter Akt phosphorylation. In the absence of exogenous insulin, PD-98059 but not Inh IV reduced the GDM*i*-increased maximal L-arginine transport capacity (V_{max}/K_m). However, these inhibitors altered the GDM*i*- and GDM*d*-increased NO level, eNOS and hCAT-1 mRNA expression. Exogenous insulin blocked the GDM*i* and GDM*d*-

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

associated increase in the NO level, eNOS and hCAT-1 mRNA expression, an effect inhibited by Inh IV but not PD-98059. **Conclusions.** Insulin beneficial effect on HUVECs from GDMi requires p44/42^{mapk} activity.

Acknowledgements. FONDECYT (1190316), CONICYT (MS, RV-L, LSi), Vicerrectorate of Research and School of Medicine (LSi) and Faculty of Biological Sciences (RV-L, MS), PUC, U Antofagasta (GF) (Chile), and Abel Tasman Talent program and UMCG (LSi) (The Netherlands).

CP6

Díaz MC^{1,2,3,5}, Aravena D¹, González M^{1,2,5}, Pedrozo Z^{1,2,4,5}

Rol de la Policistina-1 en la regulación de BIN1 y el desarrollo de la insuficiencia cardiaca

¹Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ²Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y Facultad Medicina, Universidad de Chile. Chile. ³Grupo de Investigación en Ciencias Básicas y Clínicas de la Salud. Pontificia Universidad Javeriana de Cali. Colombia. ⁴Centro de Estudios en Ejercicio, Metabolismo y Cáncer (CEMC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ⁵Red para el estudio de enfermedades cardiopulmonares de alta letalidad (REECPAL), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile.

Introducción. Los túbulos-T son invaginaciones del sarcolema necesarios para la contracción adecuada de los cardiomiocitos, y su disminución se relaciona al desarrollo de la insuficiencia cardiaca (IC). Su formación depende de diferentes proteínas, siendo *Amphiphysin-2* (BIN1) una de las principales, sin embargo, se desconocen las vías que regulan su expresión. La Policistina-1 (PC1), es un mecanosensor crucial para mantener la función cardíaca normal y los ratones *knockout* para PC1 (PC1 KO) en los cardiomiocitos desarrollan IC a los 7 meses de vida en promedio,

pero se desconoce si esto se encuentra relacionado a la expresión de BIN1 y al desarrollo de los túbulos-T. **Objetivo.** Determinar la expresión de BIN-1 y la estructura de los túbulos-T en los cardiomiocitos de ratones PC1 KO con signos de IC. **Métodos.** Se utilizó tejido cardíaco de ratones PC1 KO y controles (PC1^{F/F}). Los niveles de mRNA y proteína de las isoformas de BIN1 se evaluaron por qRT-PCR y Western blot, respectivamente. Los túbulos-T se evaluaron por microscopía electrónica de transmisión. Los datos representan el promedio \pm SEM de experimentos individuales (n=4-8). Se utilizó t-test no paramétrico como análisis estadístico. Un $p < 0,05$ fue considerado significativo. CBA#0997/FMUCH. **Resultados.** El tejido cardíaco de los ratones PC1 KO presenta una disminución significativa del mRNA de todas las isoformas de BIN1 (BIN1+12, BIN1+17, BIN1+13, BIN1+13-17), así como de los niveles proteicos de BIN1 presente en el corazón, con respecto a los animales PC1^{F/F}. A nivel de la estructura de los túbulos-T, se encuentra un aumento en el lumen del túbulo-T en los ratones PC1 KO, con disminución de la densidad intraluminal. **Conclusión.** La PC1 en el cardiomiocito es requerida para mantener los niveles proteicos de BIN-1 y la ultraestructura de los túbulos-T.

Agradecimientos. Fondecyt 1180613 (ZP), FONDAF ACCDiS 15130011 (ZP) y U-REDES-G_2018-35 (ZP).

CP7

Cornejo I¹, Burgos J¹, Villanueva S^{1,2}, Ojeda M¹, Cid LP¹, Sepúlveda FV¹

Estudio de la distribución y función del canal de K⁺ rectificador interno Kir7.1 en el cuerpo ciliar usando ratones modificados genéticamente

¹Centro de Estudios Científicos (CECs), Avenida Arturo Prat 514, Valdivia, Chile. ²Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Introducción. El canal de K⁺ Kir7.1 se expresa en epitelios donde comparte la distribución celular



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

con la bomba Na^+/K^+ . Su estudio se vería beneficiado por el uso de ratones con una inactivación de la expresión como un *knockout* (KO) constitutivo para la proteína pero la letalidad perinatal del KO impide el estudio en animales adultos. Para superar este problema hemos usado un KO condicional (cKO) obtenido mediante la técnica CRISPR Cas9 de modificación genética. La misma aproximación sirvió para obtener animales *knockin* (KI) que tienen el Kir7.1 marcado con un epítope de hemaglutinina (HA) permitiendo la localización con anticuerpos bien caracterizados. **Objetivos.** Determinar la localización y función del Kir7.1 en el epitelio del cuerpo ciliar (ECC) de ratones adultos. **Métodos.** Uso de CRISPR Cas9 para generar cKOs introduciendo sitios loxP en el gen *Kcnj13* luego inactivado por acción de una CreERT2 inducible por tamoxifeno. Estudio de la distribución y posible función del Kir7.1 en ECC por inmunolocalización en animales KI y medida de la presión intraocular (PIO) en ratones cKO. Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Uso y Cuidado Animal de nuestro centro. **Resultados.** Usando el cKO del Kir7.1 como control negativo, encontramos que el canal es expresado en la membrana basolateral de las células no pigmentadas del ECC. Esta localización se confirma usando ratones KI que expresan el Kir7.1-HA. Las mediciones de PIO en cKO muestran sólo efectos menores de la inactivación del Kir7.1. Los aumentos transitorios en PIO en respuesta a anestésicos generales o a la inyección IP de agua están ausentes o disminuidos en los ratones Kir7.1 cKO. **Conclusiones.** La localización del Kir7.1 el ECC, junto a los efectos de su inactivación en cambios dinámicos de la PIO, apunta a un posible papel previniendo la carga intracelular de K^+ en el proceso de secreción del humor acuoso.

Agradecimientos. FONDECYT 1160043. Agradecemos a Juan Manuel Baamonde y el personal de la unidad de animales transgénicos del CECs por su ayuda constante.

CP8

Cifuentes F¹, Acevedo R², Paredes A^{1,3}, Palacios J⁴, Cifuentes M⁵

La respuesta contráctil de vejiga de rata se reduce por la utilización de preparados de *Cannabis* sp. en 2 modelos *ex vivo* de hiperactividad

¹Laboratorio de Fisiología Experimental (EPhyL), Instituto Antofagasta, Universidad Antofagasta, Chile. ²Fundación la Mano Verde, Valparaíso, Chile. ³Laboratorio de Química Biológica, Instituto Antofagasta, Universidad Antofagasta, Chile. ⁴Instituto de Etnofarmacología (IDE), Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Arturo Prat, Iquique, Chile. ⁵Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso y Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile.

Introducción. El Síndrome de Vejiga Hiperactiva (SVH) o incontinencia urinaria es una afección frecuente en hombres y mujeres de la tercera edad y se manifiesta por la falta de control en el vaciamiento de la vejiga. **Objetivo.** Evaluar la actividad de diferentes preparados de *Cannabis* sp. sobre la regulación motora en dos modelos de hiperactividad vesical *ex vivo*. **Métodos.** En ambos modelos, se utilizó 10 ratas Sprague-Dawley de 180-200 gramos previa aprobación del comité de bioética de la Universidad de Antofagasta (N°135/2018). Se determinó la tensión en anillos de vejiga en cámara de órgano aislado con solución Krebs Ringer Bicarbonato, 37°C y burbujeados con 95% O_2 y 5% CO_2 . En el segundo modelo se determinó la presión intravesical en vejiga completa canulada, suspendida en cámara de órgano con solución Krebs Ringer Bicarbonato y conectada a transductor de presión. La hiperactividad se generó utilizando carbacol (10^{-6} M) según protocolo descrito. Se utilizó un procedimiento similar en 5 preparados de *Cannabis* sp.: a) aceite esencial, b) macerado, c) etanólico, d) acuoso y e) resina. Se utilizó ANOVA de una vía para detectar diferencias significativas, con GraphPad Prism 7.00. **Resultados.** Cuatro preparados de *Cannabis* sp. (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) redujeron la tensión y la presión máxima en ambos modelos, el acuoso no generó



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

modificaciones. El aceite esencial y la resina redujeron la hipercontractilidad en ambos modelos ($p < 0.05$). Aunque *Cannabis* sp. indujo una pronunciada reducción de la motilidad vesical, el efecto de oxibutinina (10^{-8} M, relajador muscular en la vejiga) fue mayor en anillos de vejiga urinaria. **Conclusión.** *Cannabis* sp. reduce la tensión y/o presión máxima inducida por carbacol tanto en anillos como en vejiga urinaria completa, que varía según el tipo de preparado utilizado. El aceite esencial y la resina reducen la hipermotilidad del detrusor de manera semejante a los antimuscarínicos de uso clínico.

Agradecimientos. Financiado por Rectoría y Vicerrectoría de Investigación, Innovación y Postgrado, Universidad de Antofagasta. Proyecto NEXER Ant. 1756, Universidad de Antofagasta, Vicerrectoría de Investigación, Innovación y Postgrado, Universidad Arturo Prat.

CP9

Lépez M¹, Riquelme B^{2,3}, Hernández C^{2,3}, Carrasco K², Garmendia ML⁴, Casanello P^{2,3}

Efecto de la obesidad pregestacional y suplementación con DHA durante la gestación sobre la expresión de genes anti y proinflamatorios en monocitos fetales

¹Doctorado en Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.

²Departamento de Obstetricia y ³Departamento de Neonatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile. ⁴INTA, Universidad de Chile, Chile.

Introducción. Los hijos de mujeres con obesidad pregestacional (OP) tienen una función inmune postnatal alterada, siendo propensos a infecciones. La suplementación con DHA durante el embarazo disminuye la inflamación sistémica en la OP. Sin embargo, se desconoce el efecto de esta intervención en la respuesta inmune fetal.

Objetivo. Determinar el efecto de la suplementación gestacional con DHA sobre la expresión de genes que regulan la respuesta inflamatoria en los monocitos fetales (MoF) de

gestantes con OP. **Métodos.** Mujeres con OP (IMC ≥ 30 kg/m²) participantes del estudio randomizado NTC02574767, fueron suplementadas con una dosis normativa de DHA (200 mg/día, n=18) y con 800 mg/día (n=21) durante la gestación. Mujeres normopeso (NP, n=20) participaron como controles. Al parto se aislaron MoF y se midieron los niveles de mRNA de genes anti-inflamatorios (PPAR γ , PCG1 α e IL-10) y pro-inflamatorios (MCP1 e IL-6) mediante RT-qPCR. MoF de NP y OP (n=5) fueron estimulados *in-vitro* con LPS (100 ng/ml), DHA (50 μ M) y el antagonista del receptor de DHA, GPR120 (AH7614, 1 μ M). **Resultados.** Los MoF de OP expresan mayores niveles de mRNA de PCG1 α , IL-10, MCP-1 e IL-6 y menores niveles de PPAR γ respecto a NP ($p < 0.0001$). La suplementación materna con DHA revirtió el efecto de OP sólo en MCP-1 e IL-6 ($p < 0.0001$). LPS indujo una mayor expresión de IL-6, MCP1 e IL-10 en MoF de PO vs NP ($p < 0.05$). DHA revirtió el efecto de LPS en la expresión de IL-6, MCP1 e IL-10 en ambos grupos, independiente del receptor de DHA, GPR120. **Conclusión.** La OP induce la expresión basal de genes pro-inflamatorios e inmunomoduladores en MoF, los que son regulados con la suplementación materna con DHA, independiente de la activación de su receptor GPR120. Un alto consumo de DHA durante el desarrollo fetal podría revertir el efecto inflamatorio de la obesidad materna.

Agradecimientos. Financiado por Fondecyt (#1171406 y #1150878) y PIA-Anillo ACT172097.

CP10

Muñoz-Rodríguez C¹, Fierro A^{1,2}, Labraña P¹, González M³, Pedrozo Z^{3,4,5,6}, Sánchez G^{1,5}, Olmedo I^{1,6}

Expresión de Miro1 y marcadores de hipertrofia en cardiomiocitos de rata neonata inducido por fructosa

¹Programa de Fisiopatología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. ²Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Medicina,



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Universidad de Chile, Chile. ³Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. ⁴Advanced Center for Chronic Disease (ACCDiS), Chile. ⁵Centro del Ejercicio, Metabolismo y Cáncer (CEMC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. ⁶Red para el estudio de enfermedades cardiopulmonares de alta letalidad (REECPAL), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile.

Introducción. La hipertrofia de los cardiomiocitos está asociada a cambios morfológicos y funcionales, caracterizados por un aumento del tamaño celular y un incremento en la expresión de genes fetales, así como cambios en el metabolismo y contenido mitocondrial. Las mitocondrias son responsables del 90% de la producción de ATP en el cardiomiocito. Miro1 es una proteína de la membrana externa mitocondrial implicada en el transporte y dinámica de las mitocondrias. Antecedentes de nuestro laboratorio han demostrado que Miro1 participa en la inducción de hipertrofia del cardiomiocito inducida por fenilefrina, sin embargo, se desconoce su relación con fructosa. **Objetivos.** Evaluar el efecto de una alta concentración de fructosa en los niveles de Miro1 y en la inducción de hipertrofia de los cardiomiocitos de rata neonata. **Métodos.** Se utilizaron cultivos primarios de cardiomiocitos de rata neonata (1-3 días) los cuales fueron tratados con fructosa 25 mM durante 48 horas. Se evaluó el área celular por microscopía de epifluorescencia. El contenido relativo de mitocondrias, los niveles de ARNm de Miro1 y de marcadores hipertróficos (β -MHC, ANP, BNP y RCAN1.4) fueron determinados por qRT-PCR. Los niveles de proteínas fueron evaluados por inmunowesternblot (WB). Los datos representan el promedio \pm SEM de experimentos individuales (n=4-8). Se utilizó la prueba de *t-Student* como análisis estadístico y se consideró significancia estadística un $p < 0,05$. (CBA#0983 FMUCH). **Resultados.** Fructosa aumentó el área celular, los niveles de ARNm de Miro-1, los marcadores hipertróficos y los niveles proteicos de Miro1 y β -MHC. Por último, se

observó una disminución en el contenido relativo de las mitocondrias. **Conclusión.** Fructosa induce hipertrofia en cardiomiocitos de rata neonata y modula la expresión de Miro1.

Agradecimientos. Financiado por Proyecto Fondecyt 11170962 (IO), 1180613 (ZP), Fondap ACCDiS 15130011 (ZP), U-REDES-G_2018-35 (IO y ZP).

CP11

Americo-Da-Silva L¹, Aguilera J¹, Quinteros-Waltemath O¹, Jorquera G², Estrada M³, Barrientos G^{1,4}, Llanos P^{1,4}

NLRP3 inflammasome activation in skeletal muscle from obese mice

¹Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, ICOD, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ²Centro de Neurobiología y Fisiopatología Integrativa (CENFI), Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Chile. ³Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ⁴Centro de estudios Moleculares de la Célula, CEMC, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Introduction. Metabolic disorders such as obesity, insulin resistance and type 2 diabetes have been linked to low-level of inflammatory genes expression, also known as metabolic inflammation. The activation of the NLRP3 inflammasome complex has been proposed as one of the pathways that promote metabolic inflammation in several tissues including adipocytes and liver. In skeletal muscle, however, a direct demonstration of a link between obesity and the NLRP3 inflammasome has not been reported. **Objective.** To evaluate the protein content of the NLRP3 inflammasome components in skeletal muscle from control and high fat diet-fed mice. **Methods.** Male C57BL/6J mice were fed with normal chow diet (NCD) or high fat diet (HFD) for 8 weeks. The proteins NLRP3, ASC, caspase 1, Gadermin-D and IL-1 β were analyzed

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

by Western blot in homogenized of Flexor Digitorum Brevis (FDB) and Soleus muscle from NCD and HFD-fed mice. NLRP3 inflammasome components were localized by immunofluorescence in isolated fiber. All experiments were performed with $n=3-6$. Values were expressed as the mean \pm SEM. Statistical significance was calculated using the Mann-Whitney test, and a value of $P \leq 0.05$ was considered statistically significant. The bioethics committee at Faculty of Medicine approved the protocols. **Results.** Our results using immunofluorescence showed that skeletal muscle expresses the inflammasome components. We also found an increased in the content of NLRP3 and ASC, activation of caspase 1 and interleukin (IL)-1 β mature form in homogenized FDB muscle from HFD compared to NCD-fed mice. Interestingly, Gasdermin D was also increased in HFD-fed mice. **Conclusion.** Obesity is associated to increased levels of NLRP3 inflammasome components in the adult skeletal muscle of obese insulin-resistant animals. This complex might contribute to the chronic metabolic inflammation of skeletal muscle during obesity.

Acknowledgements. FONDECYT 1190406. Dr. Paola Llanos and REDI 170281.

CP12

Prado Y¹, Jiménez I¹, Aravena C¹, Simon F¹
Adhesión plaquetaria a células endoteliales inducida por el agonista β -adrenérgico, isoproterenol y su regulación mediada por TRMP7

¹Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad Ciencias de la Vida, Universidad Andrés Bello, Chile

Introducción. El endotelio es un tejido compuesto por una monocapa de células (células endoteliales) que recubren la pared interna de los vasos sanguíneos y cumplen un rol esencial en el mantenimiento del equilibrio de los factores hemodinámicos. Su activación durante condiciones patológicas se caracteriza por el

cambio de fenotipo anti-adhesivo y anti-coagulante, a otro pro-adhesivo y pro-coagulante, que contribuye a la agregación plaquetaria y la formación desregulada de coágulos, lo cual favorece la disfunción de los órganos. Los receptores adrenérgicos son importantes moduladores de la función vascular y en condiciones patológicas la alteración de su actividad reguladora contribuye al aumento de la activación endotelial y la expresión de proteínas de adhesión a través del cambio en los niveles de Ca^{2+} intracelular. El canal de iones permeable a Ca^{2+} , TRPM7, participa en el aumento de la permeabilidad endotelial en condiciones inflamatorias. Sin embargo, no se ha investigado la relación entre la estimulación β -adrenérgica en el endotelio, el proceso de agregación plaquetaria a células endoteliales y la participación del canal TRPM7. **Objetivo.** Estudiar la participación del canal de iones TRPM7 en el aumento de la adhesión plaquetaria a células endoteliales inducida por estimulación β -adrenérgica. **Métodos.** Co-cultivos de células endoteliales y plaquetas aisladas de pacientes sanos en presencia o ausencia del agonista β -adrenérgico, isoprotenerol y la inhibición del canal TRPM7, para la determinación la variación de la adhesión plaquetaria a células endoteliales. Aprobación del comité de Bioética y Bioseguridad Institucional. **Resultados.** La inhibición de TRPM7 previno la adhesión de plaquetas a células endoteliales inducida por estimulación β -adrenérgica. **Conclusión.** El canal TRPM7 media la adhesión de plaquetas a células endoteliales inducida por estimulación β -adrenérgica.

Agradecimientos. Fondecyt 1161288

CP13

Cornejo M^{1,2}, Araya JE³, Figueroa M¹, Fuentes G^{1,2}, Beltrán AR^{1,4}, Sobrevia L^{2,5,6}, Ramírez MA^{1,2}

Role of the AP1 transcriptional factor on the increase in cell proliferation induced by arsenic trioxide in MDCK cells



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

¹Laboratory of Cellular Physiology, Department of Biomedicine, Faculty of Health Sciences, University of Antofagasta, Antofagasta, Chile.

²Cellular and Molecular Physiology Laboratory (CMPL), Department of Obstetrics, Division of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. ³Molecular Parasitology Laboratory, Department of Medical Technology, Faculty of Health Sciences, University of Antofagasta, Antofagasta, Chile.

⁴Department of Education, Faculty of Education, University of Antofagasta, Antofagasta, Chile. ⁵Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Universidad de Sevilla, Seville, Spain. ⁶University of Queensland Centre for Clinical Research (UQCCR), Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Queensland, Herston, Queensland, Australia.

Introduction. Arsenic trioxide (ATO) has been associated with higher morbidity and mortality in neoplastic diseases. The intracellular pH (pHi) is higher in cells with cancer. In MDCK cells the main mechanism of H⁺ removal from the intracellular space is the Na⁺/H⁺ exchanger 1 isoform (NHE1) which is overexpressed by low ATO concentrations. NHE1 activation resulted in intracellular alkalization and increased cell proliferation. The promoter of the *SLC9A1* gene (for NHE1) contains consensus sites for the transcription factor activating protein 1 (AP-1) whose activity regulates the expression of NHE1. Thus, AP-1 may play a role in the *SLC9A1* regulation by ATO. **Objective.** To study whether ATO-increased MDCK cell proliferation involves AP-1-dependent NHE1 activation. **Methods.** MDCK cells were incubated without (Control) or with ATO (0.05 μmol/L, 48 h) and the cell number was determined by BrU method. The pHi was measured in cells loaded with the pH-sensitive fluorescent probe BCECF-AM (12 mmol/L, 10 min) and exposed to NH₄Cl (20 mmol/L). Basal and pHi recovery rate (*dpHi/dt*) were estimated (up to 60 s) in cells exposed to 1 μmol/L SR11302 (AP-1 inhibitor) in the absence or presence of 10 μmol/L S3226 (NHE3 inhibitor),

0.1 μmol/L concanamycin A (V-ATPases inhibitor), and 10 μmol/L Schering (H⁺/K⁺-ATPase inhibitor). NHE1 protein abundance was determined by Western blot and immunofluorescence. **Results.** ATO increased cell proliferation by ~22% (n = 8). The basal pHi was higher in the presence of ATO (7.59 ± 0.01, n = 26) compared to Control (7.18 ± 0.01, n = 19). Similar results were seen for the *dpHi/dt* (Control = 0.22 ± 0.02 (n = 10), ATO = 0.28 ± 0.2 (n = 13)) and the H⁺ efflux (Control = 0.44 ± 0.04 (n = 10), ATO = 0.55 ± 0.02 (n = 10)). Incubation of cells with ATO increased (1.3 ± 0.1 fold, n = 6) the NHE1 protein abundance. All the described effects of ATO were reversed in the presence of SR11302. **Conclusion.** ATO-increased NHE1 expression and activity and proliferation in MDCK cells results from a mechanism mediated by AP-1.

Acknowledgements. FONDECYT 1150377 (Chile), SEMILLERO 5309 and SEMILLERO 5313, Universidad de Antofagasta (Chile). GF holds an MSc fellowship from the Universidad de Antofagasta (Chile).

CP14

Palacios J¹, Olivares F¹, Ybañez-Julca R², Asunción-Alvarez D², Borquez J³, Simirgiotis M⁴, Paredes A⁵, Cifuentes F⁶

Propiedades biológicas del extracto hidroalcohólico de hojas de *Mangifera Indica* L (Mango) variedad Kent en aorta e íleon de rata

¹Laboratorio de Bioquímica Aplicada, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Arturo Prat, Iquique 1110939, Chile. ²Laboratorio de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo 13011, Perú. ³Departamento de Química, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad de Antofagasta, Casilla 170, Antofagasta, 1240000, Chile. ⁴Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, Casilla 567, Valdivia 5090000, Chile. ⁵Laboratorio de Química Biológica, Instituto Antofagasta, Universidad de Antofagasta, Antofagasta



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

1270300, Chile. ⁶Laboratorio de Fisiología Experimental, Instituto Antofagasta, Universidad de Antofagasta, Antofagasta 1270300, Chile.

Introducción. *Mangifera indica* L. especie endémica de la región tropical y subtropical, es conocida popularmente como “Mango”. Pertenece a la familia de las *Anacardiaceae* y es ampliamente utilizada por la medicina tradicional para tratar malaria, infecciones bacterianas, inflamación, diabetes, hipercolesterolemia, diarrea e hipertensión. **Objetivo.** Evaluar la respuesta biológica del extracto hidroalcohólico de hojas de *M. Indica* L. en aorta e íleon de rata *ex vivo*. **Métodos.** Se utilizaron 15 ratas macho Sprague-Dawley, (4 semanas de edad; 160-190 g). Se realizó reactividad vascular con distintas sustancias vasoactivas en aorta e íleon de rata. Se determinó la capacidad antioxidante del extracto a través de ensayos *in vitro*. Se analizó composición química del extracto por cromatografía líquida de alta resolución (UHPLC-MS). Se utilizó ANOVA de una o dos vías según corresponda. Los protocolos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Antofagasta (CEIC 135). **Resultados.** A bajas concentraciones del extracto (1-10 µg/mL), la vasodilatación observada en anillos aórticos pre-contráidos con fenilefrina (10⁻⁶ M) fue dependiente del endotelio. En íleon pre-contráido con acetilcolina (ACh 10⁻⁵ M), el extracto (10 µg/mL) produjo relajación (p<0,05). La pre-incubación con extracto (100 µg/mL) redujo significativamente el aumento de la contracción dependiente de Ca²⁺ (p<0.05), y también la inducida por 0,31 mM peróxido de hidrógeno. La capacidad antioxidante *in vitro* del extracto fue significativa (p<0,001). Utilizando UHPLC-MS se identificaron doce compuestos en el extracto hidroalcohólico: Mangiferina, ácido gálico, quercetina, e iriflofenona 3-C-β-glucósido, entre otros. **Conclusión.** *M. indica* produce relajación, tanto en músculo liso vascular e intestinal, involucrando al rol del calcio. La capacidad antioxidante del extracto completo, podría ser explicada por la presencia de varios metabolitos que presentan potente actividad. Estos resultados fundamentan el uso etnofarmacológico

de *M. indica* en la medicina tradicional para tratar la hipertensión y espasmos intestinales o diarrea.

Agradecimientos. Financiado por Vicerrectoría de Investigación, Innovación y Postgrado de la Universidad Arturo Prat y por la Rectoría, y Vicerrectoría de Investigación, Innovación y Postgrado de la Universidad de Antofagasta. Así mismo, un agradecimiento especial a la Unidad de Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo.

CP15

Valero P^{1,2}, Fuentes G^{1,3}, Cornejo M^{1,3}, Pablo M⁴, López MA⁴, Ramírez MA^{1,2}, Pardo F^{1,5}, Sobrevia L^{1,6,7}

Insulin reverses the gestational diabetesy-increased basal pHi via a mechanism that is not NHEs dependent in human umbilical vein endothelial cells

¹Cellular and Molecular Physiology Laboratory (CMPL), Department of Obstetrics, Division of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. ²Programa de Doctorado en Ciencias e Ingeniería para la Salud, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile. ³Departamento Biomédico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile ⁴Gynaecology and Obstetrics Service, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile. ⁵Metabolic Diseases Research Laboratory, Interdisciplinary Center of Territorial Health Research (CIISTe), Biomedical Research Center (CIB), San Felipe Campus, School of Medicine, Faculty of Medicine, Universidad de Valparaíso, San Felipe, Chile. ⁶Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Universidad de Sevilla, Seville, Spain. ⁷University of Queensland Centre for Clinical Research (UQCCR), Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Queensland, Herston, Queensland, Australia.

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Introduction. Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) from gestational diabetes mellitus (GDM) show alkaline intracellular pH (pHi) due to increased activity of the Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1 (NHE1). Insulin modulates the NHE1 activity in erythrocytes from patients with type 2 diabetes mellitus. **Objective.** To study whether the pHi is modulated by insulin in HUVECs from GDM pregnancies. **Methods.** HUVECs were isolated by collagenase digestion from full-term pregnancies collected at the Clinical Hospital CHRISTUS-UC and Hospital San Juan de Dios (Chile). The study conformed to the Declaration of Helsinki. Study groups: Normal pregnancies with pre-pregnancy normal weight (*Nnw*), overweight (*Now*), or obese (*Nob*); GDM pregnancies with pre-pregnancy *nw* (GDM*nw*), *ow* (GDM*ow*), or *ob* (GDM*ob*, 'gestational diabetes'). The pHi was measured in passage 3 cells loaded with the fluorescent pH-sensitive probe BCECF-AM (12 μM, 10 min) and exposed to NH₄Cl (20 mM). Basal and pHi recovery rate ($dpHi/dt$) were estimated in response to insulin (1 nM, 8 h), 5 μM hexamethylene amiloride (HMA, NHE general inhibitor) and 0.1 μM zoniporide (Zn, NHE1 inhibitor). NHE1 protein abundance was determined by Western blot in cells from GDM (all groups pooled). **Results.** Basal pHi was higher ($P < 0.05$, unpaired ANOVA) in GDM*nw* (8.37), GDM*ow* (7.70), and GDM*ob* (7.85) compared with *Nnw* (7.07), *Now* (6.90) or *Nob* (7.57). Basal pHi was unaltered by insulin in *Nnw* but reduced in *Nob* (7.02) versus *Nob* without insulin. Insulin did not alter the pHi in GDM*nw* or GDM*ow* but reduced it in GDM*ob* (7.35) versus GDM*ob* in absence of this hormone. The $dpHi/dt$ was similar in *Nnw* and *Now* but lower in *Nob* (~80%) versus *Nnw*. Zn blocked but HMA reduced the $dpHi/dt$ only in *Nnw*. This parameter was unaltered in GDM without insulin but blocked by these inhibitors. However, insulin increased the $dpHi/dt$ in *Nob* (2.66 fold) and GDM*ob* (1.63 fold), effects unaltered by Zn or HMA. NHE1 protein abundance was reduced (35%) by insulin in GDM. **Conclusion.** Insulin reversed the gestational diabetes-increased basal pHi due to

higher NHEs-independent pHi recovery rate in HUVECs.

Acknowledgements. PMI 1402, FONDECYT (1190316), Programa de doctorado en Ciencias e Ingeniería para la Salud, Universidad Valparaíso. SEMILLERO (5309) U Antofagasta, Servicio de Salud de Medicina Oriente, Hospital San Juan de Dios (Res. 1938–2016), Chile. PhD fellowship from U Valparaíso (PV), and MSc fellowship from U Antofagasta (GF), Chile.

CP16

Tuñón M¹, Zbinden H¹, Valladares D¹

Impact of different intensity of aerobic exercise in autophagy in young health adults

¹Exercise Science Laboratory, School of Kinesiology, Faculty of Medicine, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile

Introduction. Autophagy is a cellular process essential for the survival of every cell. Alterations in autophagy level, either activation or inhibition, is related with several disease. Physical activity can be a physiological method to activate autophagy. **Objective.** To identify the response of autophagy to different intensity of aerobic exercise in mononuclear cells. **Methods.** Five young healthy men (24 ± 1) performed a protocol of aerobic exercise in a cycle-ergometer. They assist to the laboratory 5 times. The first day they performed a maximal test to identify the maximal oxygen volume, maxima heart rate and maximal power (PO_{max}). The familiarization session was performed in the second day. During the rest of the days they performed sessions at power intensities corresponding to 40, 50, and 60% PO_{max}. The order of the sessions was randomly assigned. Mononuclear cells were extracted from blood samples before and immediately after exercise. The level of autophagy was analyzed by Western blot. This study was approved by the Ethics committee. The data are mean ± standard error and were analyzed by ANOVA followed by Fisher's LSD post-hoc test. **Results.** The level of the classical autophagy marker, LC3II, increased only

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

at 40% PO_{max} (1.5 fold, p=0.04) with a tendency to increase beclin, fis-1 and JNK phosphorylation levels. No changes for these and other proteins (p62, atg5) were found using 50 or 60% PO_{max}. Mitophagy protein like parkin didn't change at any intensity. Only a tendency to increase the phosphorylation of AMPK was found at 60% PO_{max} (2.6 folds, p=0.08). **Conclusion.** We propose that the accumulation of LC3II and JNK seen at 40% PO_{max} could be due to a decrease in the number of autophagosome degraded by lysosomes. A greater number of subjects will be necessary to correlate the increase of AMPK phosphorylation with autophagy activation at 60% PO_{max}.

CP17

Correa-Saffie C¹, Hernández C^{2,3}, Casanello P^{2,3}

Effect of docosahexaenoic acid on the expression of pro-inflammatory genes in human umbilical arteries endothelium cells of women with pregestational obesity

¹Carrera de Bioquímica, Facultad de Ciencias Biológicas, ²Departamento de Obstetricia y ³Departamento de Neonatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introduction. Pregestational obesity (PGO) is associated with increased gestational complications and the risk of chronic diseases in the offspring. In women with PGO, high levels of soluble and placental proinflammatory markers have been evidenced. Anti-inflammatory properties have been assigned to Docosahexaenoic acid (DHA), however this effect on umbilical artery endothelial cells (HUAEC) from women with PGO has not been evidenced. **Objective.** Our aim was to determine if DHA regulates the expression of pro-inflammatory genes expression in HUAEC from PGO, and if this effect is mediated by the FFA4 receptor. **Methods.** This research was conducted with the approval of the Institutional Ethics Committee. Placentas were collected at delivery from women

with pregestational obesity (PO n=5) and normal weight (NW n=5). HUAEC were isolated by collagenase digestion, cultured up to passage 3 and exposed to DHA (24 h, 50 μM), LPS (4 h, 1 μg/ml) and AH7614, FFA4 antagonist (24 h, 1 μM). The mRNA expression of pro-inflammatory genes, IL-6 and IL-1β, were evaluated by RT-qPCR (housekeeping RPLP2, ATP5F1 and YWHAZ). Values are mean ± SD. **Results.** No differences in the basal expression of IL-6 and IL-1β between NW and PO HUAEC was observed. In PO-HUAEC, DHA decreased the basal expression of IL-6. In vitro LPS treatment increased the expression of IL-6 and IL-1β only in NW-HUAEC, and this was reverted by pretreatment with DHA in NW-HUAEC. Pretreatment with AH7614 and DHA, showed no significant differences in the level of proinflammatory genes. **Conclusions.** In a healthy maternal context DHA reduces the induced-expression of pro-inflammatory genes in the offspring's endothelium, however this action is not mediated by the FFA4 receptor. Maternal obesity determines a blunted response to proinflammatory stimuli in HUAEC, though DHA can reduce the basal expression of proinflammatory markers. In women with pregestational obesity, DHA supplementation could benefit the offspring's vascular health.

Acknowledgement. Fondecyt 1171406

Lunes 9 (CP18 – CP34)

CP18

Aránguiz P¹, Romero P^{2,3}, Vásquez F,^{2,3} Flores-Vergara R^{2,3,6}, Aravena D^{2,3}, Sánchez G^{4,5}, González M^{2,3,6}, Pedrozo Z^{2,3,5,6}

Diferenciación de los fibroblastos regulada por la policistina-1 de los cardiomiocitos durante la isquemia/reperfusión

¹Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Medicina. Universidad Andrés Bello. 2520000. Viña del Mar. Chile. ²Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina,



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Universidad de Chile. Chile. ³Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ⁴Programa de Fisiopatología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ⁵Centro de Estudios en Ejercicio, Metabolismo y Cáncer (CEMC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ⁶Red para el estudio de enfermedades cardiopulmonares de alta letalidad (REECPAL), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile.

Introducción. El remodelamiento del tejido cardiaco post-isquemia/reperfusión (I/R) está regulado por los fibroblastos, sin embargo, los cardiomiocitos también liberan factores profibróticos induciendo la diferenciación del fibroblasto a miofibroblasto, favoreciendo dicho remodelamiento, pero las vías implicadas son poco conocidas. La Policistina-1 (PC1) es un mecanosensor crucial para la función cardiaca. Planteamos que la PC1 del cardiomiocito regula el daño por I/R y la expresión de factores profibróticos. **Objetivo.** Determinar el rol de la PC1 de los cardiomiocitos en el daño inducido por la I/R y la diferenciación del fibroblasto. **Métodos.** Se realizó I/R cardiaca *in vivo* (0,45/24 horas) y *ex vivo* (30/60 min) en corazones de ratones (9-12 semanas) PC1 *knockout* (PC1 KO) y controles. Medimos el infarto con TTC. Indujimos I/R simulada (sI/R, 6/16 horas) a cardiomiocitos (controles y PC1 *knockdown*, siPC1) y medimos necrosis por LDH y expresión de factores profibróticos (TGF β y CTGF) por qRT-PCR. Se estimularon fibroblastos en cultivo con medio condicionado (96 horas) de cardiomiocitos sometidos a sI/R y medimos diferenciación del fibroblasto por α SMA (Western blot) y expresión de factores profibróticos (qRT-PCR). Los datos representan el promedio \pm SEM de experimentos individuales (n=4-8). Usamos ANOVA de una vía y post-test Tukey como análisis estadístico. $p < 0,05$ indicó diferencia significativa. CBA#0997/FMUCH. **Resultados.** Los corazones de ratones PC1 KO con I/R *in vivo* o *ex vivo*, y los cardiomiocitos siPC1 sometidos a sI/R, muestran

aumento del infarto o de necrosis, respectivamente. La deficiencia de PC1 en cardiomiocitos impide el incremento de CTGF durante sI/R. Los fibroblastos estimulados con medio condicionado de cardiomiocitos sI/R aumentan su expresión para TGF β y CTGF, pero no los provenientes de cardiomiocitos siPC1. **Conclusión.** La PC1 de los cardiomiocitos previene el aumento del daño por I/R y estimula la diferenciación del fibroblasto mediante factores pro-fibróticos, sugiriendo a la PC1 como regulador del remodelamiento post-I/R.

Agradecimientos. FONDECYT 3160549 (PA), 1180613 (ZP) y Fondap ACCDiS 15130011 (ZP) y U-REDES-G_2018-35 (ZP)

CP19

Rozas G¹, Carrasco-Wong I¹, Córdova C², Garrido M³, Montedónico S^{4,5}, San Martín S^{1,5}

Efecto de la membrana amniótica humana sobre la transformación celular y la remodelación fibrilar de la matriz extracelular en un modelo de fibrosis hepática

¹Laboratorio de Ciencias Morfológicas. Escuela de Medicina. Universidad de Valparaíso, Viña del Mar. ²Centro de Investigación Interoperativo de Ciencias Odontológicas y Médicas. Universidad de Valparaíso, Viña del Mar. ³UCL & The Francis Crick Institute, Reino Unido. ⁴Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso. ⁵Centro de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Valparaíso, Viña del Mar.

Introducción. La atresia de vías biliares (AVB) es la mayor causa de cirrosis hepática en lactantes y la principal causa de trasplante hepático pediátrico. En la cirrosis hepática se produce un depósito excesivo de matriz extracelular, principalmente colágeno de tipo I (Col-I) y III (Col-III), producido por miofibroblastos. Varios estudios proponen el uso de la membrana amniótica humana (MA) como un tratamiento para la mejoría de daño tisular. Previamente, en un modelo murino de FH-CDB, mostramos que MA



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

disminuye la fibrosis. Sin embargo, no se profundizó en el tipo de colágeno presente, ni se estudió las posibles vías involucradas en este proceso. **Objetivo.** Determinar si MA cambia los niveles de Col-I y Col-III, junto con la presencia de miofibroblastos, en un modelo murino de AVB. **Métodos.** Tres grupos de ratas Sprague-Dawley: SHAM, con ligadura del ducto biliar (BDL) y BDL+MA, fueron mantenidas durante 2, 4 y 6 semanas (n=7 por grupo). Con todos los hígados se realizó muestras histológicas para someterlas a tinción de pricosirius, y posterior análisis bajo luz polarizada (diferenciando Col-I y Col-III). Además, se realizó inmunohistoquímica para alfa-SMA (marcador de miofibroblastos). **Resultados.** En todos los grupos, el área cubierta por Col-III fue mayor que la de Col-I. El área Col-III aumentó claramente en BDL a 4 y 6 semanas. En todos los tiempos, BDL+MA muestra un área menor de Col-I similar al grupo SHAM. La inmunomarcación α -SMA en BDL aumentó significativamente a las 4 y 6 semanas, y BDL-MA solo a las 4 semanas (Test Kruskal-walis). **Conclusión.** Los resultados evidencian que las fibras de colágeno observados en FH-CDB fueron mayormente de Col-III, y que esta observación es retardada al usar MA. Sin embargo, lo anterior no es un efecto de la disminución de miofibroblastos sino que otros mecanismos están involucrados, posiblemente una actividad aumentada de metaloproteinasas.

Agradecimientos. Al Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Valparaíso (UV) y al Comité institucional de Bioética para la investigación con Animales, CIBICA-UV, por permitirnos realizar este proyecto (Autorización No 029-2014).

CP20

Cikutović M^{1*}, Cikutović R², Wulff C¹, Farías J³

Effect of intermittent hypoxia on the reproductive activity of Sprague Dawley rats in the Chilean Altiplano

¹Biomedical Department, Faculty of Health Sciences, University of Antofagasta, Antofagasta, Chile. ²Laboratory Medical Research Center, University of Talca, Talca, Chile. ³Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering and Chemistry, University of la Frontera, Temuco, Chile.

Introduction. Our knowledge in reproductive physiology at high altitude is scarce, being the results confusing and inconsistent. However, exposure to 4200 meters over sea level in humans causes an increase in the percentage of abnormal sperm with decreased motility and changes in biochemical parameters. In females, it has been observed that high altitude exposure during pregnancy causes a decrease in the number and weight of newborns. Even so, there is a lack of information to fully understand the reproductive physiology in conditions of intermittent hypoxia (IH). **Objective.** To evaluate the effect of altitude on the reproductive physiology of Sprague Dawley rats subjected to IH. **Methods.** The ethics committee (CEIC-UA) of the University of Antofagasta approved this project. We worked with two groups of Sprague Dawley rats, those maintained at sea level (control) and submitted to IH in the laboratory located at Caspana, Antofagasta Region, Chile (3,305 m altitude) for a period of 2 months. Sperm concentration was assessed in epididymis tail. In females, estrous cycling was evaluated by vaginal smears and optical microscopy. Finally, the cross was made counting the number of pregnant females and litter. The differences between groups were calculated using one-way Anova analysis considering a $p < 0.05$ statistically significant. Data are shown as the mean \pm S.E. **Results.** IH causes a significant alteration in sperm concentrations and estrous cyclicity compared with control group. In addition, by generating the mating between hypoxic females and control males, both the number of pregnant females and the size of the litters are significantly diminished. These results were similar when crossings hypoxic females and males. **Conclusion.** Exposure to IH altered



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

reproductive physiology leading to dysfunction in fertilization resulting in fewer pups per litter.

Acknowledgements. Financed from Network for extreme environment research (NEXER), ANT1756 MINEDUC, University of Antofagasta, Minera Escondida Ltda and Research Directory of University of Antofagasta, Chile.

CP21

García A¹, Morales N¹, Ossandón S¹, Güiza J¹, Gutiérrez C¹, González J², Vega JL¹

Hyperosmotic stress stimulates trypanxin-formed channel activity in *Trypanosoma cruzi*

¹Laboratory of Gap Junction & Parasitic Diseases, Universidad de Antofagasta, Chile ²Molecular Parasitology Unit, Universidad de Antofagasta, Chile.

Introduction. Chagas disease is a parasitic infection which affects an estimated 8 to 10 million people in the Americas. During its biological cycle, *Trypanosoma cruzi* is exposed to hyperosmotic stress, however the mechanisms involved are poorly understood. In this study we evaluate the effect of hyperosmotic stress on the trypanxin-formed channels present in *T. cruzi*.

Methods. Epimastigotes of H510 strain of *T. cruzi* were used. Trypanxin-formed channel activity was determined by dye uptake (DAPI, 1 μ M, 5 min) in epimastigotes exposed to hypo- (290 mOsm), iso- (330 mOsm) or hyper- (600 mOsm) osmotic conditions. The osmolarity of the solutions was determined using a vapor pressure osmometer (model 5520, Wescor, Inc.). Statistical analysis was performed by using the ANOVA and a *P* value <0.05 was taken to be statistically significant. **Results.** Hyperosmotic stress (600 mOsm) increased dye uptake by ~20% compared to control (330 mOsm). However, hypo-osmotic condition (290 mOsm) reduces dye uptake ~20% suggesting a basal dye uptake in the iso-osmotic condition. **Conclusions.** These results suggest that trypanxin-formed channels are sensitive to changes in extracellular osmolarity and may

participate in the regulation of parasite osmolarity during their biological cycle.

Acknowledgments: MINEDUC-UA project code ANT 1755 (to JLV) and UA undergraduate fellowship code ATI19-1-06 (to A.G., N.M., and S.O.).

CP22

Labraña P¹, Muñoz-Rodríguez C¹, Montecinos L², Donoso P², Pedrozo Z^{2,3,4,5}, Sánchez G^{1,4}, Olmedo I^{1,5}

La fructosa induce hipertrofia cardiaca en un modelo de rata adulta

¹Programa de Fisiopatología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ²Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ³Advanced Center for Chronic Disease (ACCDiS). Chile. ⁴Centro del ejercicio, metabolismo y cáncer (CEMC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ⁵Red para el estudio de enfermedades cardiopulmonares de alta letalidad (REECPAL), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile.

Introducción. La ingesta de fructosa se ha incrementado considerablemente en los últimos años. Estudios epidemiológicos han indicado que el alto consumo de fructosa estaría asociado con el desarrollo de resistencia a la insulina (RI), dislipidemia, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Así mismo, el aumento en la ingesta de fructosa en la dieta, ha ido en paralelo con un aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares (ECV), las cuales incluyen a la hipertrofia cardíaca e hipertensión arterial.

Objetivo. El objetivo de este trabajo es estudiar los efectos cardiovasculares que tiene una dieta alta en fructosa en ratas adultas. **Métodos.** Se utilizaron ratas adultas Sprague-Dawley las cuales fueron separadas en 2 grupos experimentales: (1) control y (2) fructosa. Ambos grupos tuvieron acceso libre a la comida, pero el grupo 2 recibió además un 10% de fructosa en el agua, a la cual podían acceder libremente durante 8 semanas.

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Para evaluar la hipertrofia cardiaca se realizaron ecocardiografías y la presión arterial sistólica se midió por el método de la cola antes de comenzar el tratamiento, y a las 4, 6 y 8 semanas. Los datos representan el promedio \pm SEM de experimentos individuales (n=4 para cada grupo). Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Bioética de la Universidad de Chile (CBA#0983 FMUCH). **Resultados.** Los resultados preliminares muestran que a las 8 semanas de tratamiento con fructosa se produce un aumento en el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y una disminución de la relación E/A (indicador de disfunción diastólica) característico de una hipertrofia cardiaca, sin cambios en la fracción de acortamiento. No se observaron cambios en la presión arterial sistólica. **Conclusión.** Los datos sugieren que una dieta alta en fructosa por 8 semanas es suficiente para inducir hipertrofia cardiaca sin cambios en la presión sistólica.

Agradecimientos. Financiado por Proyecto Fondecyt 11170962 (IO), 1180613 (ZP), Fondap ACCDiS 15130011 (ZP), U-REDES-G_2018-35 (IO y ZP).

CP23

**Beltrán AR^{1,2}, Labarca C¹, Arce-Alvarez A³,
Ramírez MA¹, Andrade DC¹**

Efecto agudo de la exposición a hipoxia natural sobre la modulación autonómica del control de barorreflejo

¹Laboratorio de Fisiología Celular, Departamento Biomédico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile.

²Departamento de Educación, Facultad de Educación, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile. ³Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica Silva Henríquez, Santiago, Chile. ⁴Centro de Investigación en Fisiología del Ejercicio, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor, Santiago, Chile.

Introducción. Los barorreceptores modulan el control autonómico simpático/parasimpático. Se ha descrito que la exposición a hipoxia-hipobárica (gran-altitud [GA] simulada) empeora el control barorreflejo; sin embargo, existe poca evidencia que describa el efecto de la exposición aguda a GA sobre el control barorreflejo. **Objetivo.** determinar el efecto de la exposición aguda a GA (3.270 metros sobre el nivel del mar) sobre la función barorrefleja y la modulación simpática/parasimpática en ratas normotensas. **Métodos.** Ratas machos Sprague-Dawley (250 \pm 20 gr) fueron divididas aleatoriamente en dos grupos: nivel del mar (NM, n = 7) y gran altitud (GA, n = 5). Para determinar el control autonómico y función barorrefleja, fueron implantados catéteres en la arteria carótida, para el registro de la presión arterial y en la vena yugular para la administración de bolos crecientes de fenilefrina (Phe = 0,102 a 25,6 μ L/kg) y nitroprusiato de sodio (SNP = 0,051 a 12,86 μ L/kg). El control autonómico cardiaco, se estimó mediante la variabilidad de la frecuencia cardiaca (HVR), en el dominio de la frecuencia y dominio tiempo-continuo variable. **Resultados.** El componente de baja frecuencia (LF HVR) asociado al control simpático aumentó y el componente de alta frecuencia (HF HRV) asociado al control parasimpático disminuyó en el grupo GA vs NM (LF HVR: 60,55 \pm 4,47 vs. 42,12 \pm 7,44 n.u., HF HRV: 39,37 \pm 4,44 vs. 57,82 \pm 7,3 n.u., p<0.05, respectivamente), la razón LF/HF HRV aumentó en el grupo GA vs. NM (1,66 \pm 0,27 vs. 0,85 \pm 0,23 n.u., respectivamente). El análisis del barorreflejo mostró que durante la administración de Phe, se observó menor bradicardia refleja en el grupo GA vs. NM (-50,70 \pm 0,28 vs -58,01 \pm 0,81 latidos/min, respectivamente). También hubo una reducción de la curvatura de la función logística del barorreflejo (GSNM = 0,04 \pm 0,01 vs GNM = 0,07 \pm 0,01 mmHg/latidos/min). El análisis en tiempo-continuo variable mostró que la administración de Phe (0,05 μ L/kg), aumenta el componente parasimpático cardíaco (0,6-2,4 Hz), lo cual fue menor en GA. **Conclusión.** Los resultados sugieren que la exposición a gran

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

altitud reduce la actividad parasimpática promoviendo un deterioro del control autonómico barorreflejo al corazón.

Agradecimientos. Semilleros 5313, 5309, Dirección de Gestión de la Investigación, Universidad de Antofagasta, Chile. PEP I-2019050, Universidad Mayor, Chile.

CP24

Bellalta S, Sandoval D, Rojas D, Castillo-Blanco M, Carrasco A, Recabarren S

Efectos de la exposición prenatal a testosterona sobre parámetros estructurales y moleculares del tejido adiposo en modelo ovino para SOP (2018)

Laboratorio de Fisiología y Endocrinología Animal, Departamento de Patología y Medicina Preventiva, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción, Chillán, Chile.

Introducción. El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), corresponde a la causa más común de infertilidad femenina, manifestando hiperandrogenemia y resistencia a la insulina (Franks, S., 1995). Nuestro grupo ha estudiado las alteraciones en la homeostasis glucosídica y la contribución del efecto de la testosterona (T), demostrando que hembras ovinas expuestas prenatalmente a testosterona (EPT) desarrollan resistencia a insulina durante la vida postnatal. En este contexto, el estudio del comportamiento particular del tejido adiposo, como un órgano regulador energético, es de interés en la condición SOP. **Objetivo.** Evaluar el impacto de la EPT sobre las características morfológicas y perfil génico del tejido adiposo en el modelo ovino para SOP. **Métodos.** 40 hembras ovinas gestantes fueron distribuidas en grupos control y EPT. EPT recibió 30 mg de T, dos veces por semana desde 30 a 120 días de gestación. Se obtuvieron muestras de tejido adiposo subcutáneo (SAT) y visceral (VAT) a los 120 días de gestación (etapa fetal) y a las 38 semanas de edad (etapa puberal). Cortes histológicos fueron procesados para determinar número, área y diámetro de adipocitos. Se evaluó

la expresión de genes de la vía del receptor de insulina a través de RT-PCR (t-student; $p \leq 0,05$). Los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Bioética de la Universidad de Concepción. **Resultados.** Solo durante la etapa postnatal se evidenció un incremento en área, perímetro y diámetro de adipocitos en VAT ($p < 0,0001$). Al mismo tiempo existe una desregulación en la expresión de genes de la vía de la insulina tanto en etapa pre y postnatal ($p < 0,05$). **Conclusión.** El incremento del tamaño de adipocitos sugiere una respuesta del tejido adiposo a las modificaciones metabólicas inducidas por una insensibilidad a la insulina, lo que favorecería a una hipertrofia en adipocitos, sugerente de alteraciones metabólicas características en SOP.

Agradecimiento. Financiado por Proyecto FONDECYT n° 1140433 – CONICYT Chile.

CP25

Varas F^{1, 2}, SanMartín CD^{3, 4}, Fonseca M^{1, 2}, Henríquez M^{1, 2}

Participación del canal receptor de ryanodina (RyR) en la contracción de células musculares lisas de venas pulmonares pequeñas de ratas

¹Laboratorio de Dinámicas Broncovasculares y Daño Pulmonar, Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. ²Red para el estudio de enfermedades cardiopulmonares de alta letalidad (REECPAL), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. ³Centro de Biología Integrativa, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor, Chile. ⁴Depto. Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile.

Introducción. Los mecanismos contráctiles que involucran regulación de Calcio (Ca^{2+}) no están del todo comprendidos en las células musculares lisas (SMC) de venas intrapulmonares pequeñas (VIP). Estudios de venocontricción mediada por agonistas fisiológicos no han logrado detectar la participación de receptores de Ryanodina (RyR). Sin embargo, postulamos que el RyR si participa

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

en la contracción de VIP de una manera estímulo dependiente. **Objetivo.** Evaluar la participación del RyR en la contracción de SMC de VIP en ratas inducida por despolarización y vía receptor acoplado a proteína Gq. **Métodos.** Se utilizaron rebanadas de pulmón de rata Sprague-Dawley (~300g) y mediante videomicroscopía de contraste de fase se cuantificó la contracción de VIP en respuesta a agonistas del RyR y la inducida por diferentes concentraciones de KCl y ATP. Se construyeron curvas dosis-respuesta en presencia y ausencia de dantroleno, un antagonista de RyR. Se muestran medianas y rangos de datos (n=5-7), Mann-Whitney para comparar datos y F-test para comparar curvas. Considerándose significativo a un valor de $p < 0,05$. Protocolo CBA#1044 FMUCH aprobado por CICUA, Universidad de Chile. **Resultados.** La estimulación de VIP con cafeína 20mM generó una contracción de 41,4% (18,3- 48,8) en el 50% de los vasos. Cafeína 40mM incrementó a 59% las venas no respondedoras, el resto sólo presentó contracción isotónica. La respuesta contráctil producida por 2mM 4-CmC fue de 72,0% (51,9-100) en todas las venas. Dantroleno no modificó la respuesta a KCl (EC_{50} KCl = $39,1 \pm 1,1$ mM vs EC_{50} KCl + Dantroleno = $38,8 \pm 1,0$ mM) pero sí redujo significativamente el porcentaje de contracción máxima inducida por ATP (ATP = 66.5 ± 5.1 vs ATP+Dantroleno = $50.3 \mu\text{M} \pm 5.5\%$). **Conclusión.** RyR participa parcialmente en la contracción de VIP de ratas inducida vía receptor acoplado a proteína Gq y no por despolarización inducida por KCl.

Agradecimientos. Financiado por Enlace Universidad de Chile (ENL029/2017); REECPAL Universidad de Chile; Fondecyt Inicio (11171061); Beca docente UDD-DDCA 2018.

CP26

Pires-Valero R^{1,2}, Fernández-Ramírez C¹, Cruz G¹, Jorquera G¹, Llanos P²

A chronic exercise routine improves muscle performance and insulin sensitivity in pre-sarcopenic mice

¹Centro de Neurobiología y Fisiopatología Integrativa (CENFI), Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso. ²Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas (ICOD), Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Introduction. Sarcopenia refers to progressive and generalized loss of muscle mass and, with a high risk of developing physical disability and poor quality of life in older adults. In mice, between 18 to 24 months of age, they are considered aged and sarcopenic. Between 14-18 months the mice have physiological conditions similar to humans of 50-60 years, a group called pre-sarcopenic. **Objective.** To evaluate muscle performance and insulin sensitivity in 14-months old mice undergoing chronic exercise. **Methods.** Male C57BL/6J mice performed a progressive swimming routine 3 times a week for 8 weeks. With 4 groups (n = 3 per group): trained youth (JE), trained pre-sarcopenic (PSE), untrained youth (JNE) and untrained pre-sarcopenic (PSNE). Body weight, muscular endurance and muscular strength were evaluated. At the end of the training, the JE and PS groups were 4 and 14 months old respectively. Insulin sensitivity was evaluated by IPGTT and the percentage of epididymal fat was determined. The data are presented as mean \pm SEM and considered $p < 0.05$ significant (U-Mann-Whitney). **Results.** Before starting physical activity, PS animals showed a poor resistance compared to young mice that had maximum grip times, while muscle strength showed no differences between groups. During the course of the training, the JE and PSE groups improved their resistance and strength, while the untrained groups showed a decline in their muscle function. The management of glycemia was significantly better in the trained groups (JE and PSE). We did not find differences in body weights, but the percentage of epididymal fat was lower in the trained animals. **Conclusion.** Chronic physical activity prevents the deterioration of muscle function and the development of insulin resistance in pre-sarcopenic animals.



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Agradecimientos. Financiado por Fondecyt Postdoc 3170194 (GJ) and Fondecyt Regular 11150243 (PLL).

CP27

Villavicencio F^{1,2}, Arias G¹, Cea LA¹, Puebla C¹

Ácidos grasos poliinsaturados inhiben la diferenciación de mioblastos activando los receptores FFAR1 y/o FFAR4 en células C₂C₁₂

¹Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile. ²Facultad de Ciencias para el Cuidado de la Salud, Universidad de San Sebastián, Santiago, Chile.

Introducción. Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), tanto omega-3 y -6, son consumidos habitualmente por la población mundial. El consumo de omega-3 tiene efectos positivos en el sistema cardiovascular y al contrario la ingesta elevada de omega-6 tendría efectos nocivos para la salud. Se ha descrito que PUFAs disminuye la diferenciación muscular, aunque se desconoce el mecanismo celular asociado. Recientemente se ha descrito que ácidos grasos libres, incluyendo PUFAs, activan receptores de ácidos grasos libres (FFARs). **Objetivo.** Demostrar si la estimulación con PUFAs omega-3 y -6, a través de la activación de FFAR1 y/o FFAR4, inhibe la diferenciación de mioblastos (formación de miotubos) en la línea celular C₂C₁₂. **Métodos.** Se utilizó la línea celular C₂C₁₂; PUFAs: ácido alfa-linolenico (ALA, omega-6) y ácido linoleico (LA, omega-3); agonista y antagonista de FFARs (GW9508/GW1100). Las células fueron diferenciadas durante 10 días en medio DMEM suplementado con 5% suero de caballo, en ausencia o presencia de ALA o LA, en presencia de agonista o antagonista de FFARs. Se analizaron marcadores de miogenesis (MyHC y MyoD), proteínas quinasas asociadas a receptores FFARs, como AKT y MAPK (total y fosforilada). Se observó formación de miotubos, tanto en campo claro, como con fluorescencia (MyHC). Este estudio contó con aprobación del Comité de

Bioseguridad de la Universidad Autónoma, que funciona según Reglamento de CONICYT. **Resultados.** La diferenciación muscular disminuyó en presencia de ALA, LA y en presencia del agonista de FFARs, siendo verificado por morfología, y cuantificando la expresión de MyHC y MyoD. Además, la exposición a ALA y LA disminuyó la expresión de AKT y AKT fosforilada, sin cambios aparentes en la expresión y fosforilación de MAPK. La disminución de la diferenciación fue revertida en presencia del antagonista de FFAR1. **Conclusión.** Los ácidos grasos poliinsaturados retrasan el proceso de diferenciación muscular mediante la activación de FFARs.

Agradecimientos. Financiado por Fondecyt Iniciación 11160536 (CP) y 11160739 (LC)

CP28

Jiménez I, Prado Y, Aravena C, González A, Simon F

La inhibición de TRPM7 previene la adhesión de plaquetas y neutrófilos a células endoteliales expuestas a endotoxina

Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad Ciencias de la Vida, Universidad Andrés Bello, Chile.

Introducción. La endotoxemia, que corresponde a acumulaciones de grandes cantidades de endotoxina en el torrente sanguíneo, es una de las principales causas de la sepsis. Una de sus principales complicaciones es el aumento de la coagulación en los vasos sanguíneos. Esto se conoce como coagulación intravascular diseminada (CIM), en donde se sabe que CIM promueve la disfunción de órganos contribuyendo al aumento de la tasa de mortalidad por sepsis. La endotoxina interactúa con las células endoteliales generando el fenómeno conocido como activación endotelial, contribuyendo con la agregación plaquetaria y leucocitaria y del fenómeno de la coagulopatía, incidiendo finalmente en la disfunción de órganos. Se ha demostrado que, durante la activación endotelial inducida por

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

endotoxina, como por ejemplo el lipopolisacárido (LPS), provoca un aumento del nivel intracelular de Ca^{2+} , asociado a un aumento en la expresión de proteínas de adhesión. El canal de iones permeable a Ca^{2+} , TRPM7, está involucrado en la respuesta endotelial a LPS en procesos de fibrosis endotelial, migración celular e ingreso de Ca^{2+} a las células endoteliales. Sin embargo, se desconoce el efecto de su inhibición en el proceso de adhesión plaquetaria y leucocitaria inducida por endotoxina. **Objetivo.** Determinar la participación del canal de iones TRPM7 en el aumento de la adhesión plaquetaria y de neutrófilos a células endoteliales inducida por endotoxina. **Metodología.** Co-cultivos de células endoteliales y plaquetas/neutrófilos aislados de pacientes sanos en presencia o ausencia de endotoxina y la inhibición del canal TRPM7 mediante bloqueadores farmacológicos y siRNA, para determinar la variación de la adhesión plaquetaria y de neutrófilos a células endoteliales. El estudio cuenta con aprobación del Comité de Bioética y Bioseguridad institucional. **Resultados.** La inhibición de TRPM7 disminuyó la adhesión de plaquetas y neutrófilos, en un 60% y 80% respectivamente, a células endoteliales inducida por endotoxina. **Conclusión.** El canal TRPM7 media la adhesión de plaquetas y neutrófilos a células endoteliales inducida por endotoxina.

Agradecimiento: Fondecyt 1161288.

CP29

Galaz, J¹, Americo-Da-Silva L¹, Barrientos G³, Estrada M³, Llanos P^{1,2}

TLR4 and ABCA1: an inverse protein content in the masseter muscle during obesity

¹Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, ICOD, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ²Centro de estudios Moleculares de la Célula, CEMC, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ³Instituto de Ciencias Biomédicas, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Introduction. Chewing activity is largely part carried out by the masseter muscle, which provides the force required by jaw for the chewing of solid foods. Recently it has proposed an association between obesity and chronic inflammatory states. Fatty acids in the diet, whose circulating levels increase in obesity, activate the expression and signaling of Toll-like receptor 4 (TLR4) in adipocytes and macrophages. This to postulate that changes in the expression of TLR4 could associate nutritional status with inflammation. Also, it has been reported that both overweight and obesity induce the decreases of expression ATP-binding cassette transporter ABCA1 in skeletal muscle. However, the relation between TLR4 and ABCA1 in the masseter muscle is unknown. **Objective.** To evaluate whether obesity induced by a diet high in fat increases TLR4 expression and decreased the expression of ABCA1 in the masseter muscle from mice. **Methods.** Male C57BL/6J mice were fed with normal (NCD) or high fat diet (HFD) for 12 weeks. The proteins TLR4 y ABCA1 were analyzed in homogenized masseter muscle of NCD and HFD and determined by Western blot and RT-qPCR. All experiments were performed with n=3-6. Values were expressed as the mean \pm SEM. Statistical significance was calculated using the t-test, $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. **Results.** RT-qPCR analysis shown an increased in relative levels of TLR4 and ABCA1 mRNA in addition to an increased in the protein content of TLR4 and a decreased in ABCA1 in HFD compared to NCD-fed mice in homogenates masseter muscle. **Conclusion.** An inverse relation in protein levels of TLR4/ABCA1 in the masseter muscle of obese animals was found. Future studies will allow us to evaluate and elucidate if TLR4 signaling regulates the expression of ABCA1 in the masseter muscle during obesity.

Acknowledgement. FONDECYT 1190406.

CP30

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Vásquez-Sandoval C¹, Arancibia-Ávila P², Jara-Zapata P³, Flores-Morales G², Navarrete-Araya J¹

Determinación del estado de stress fisiológico óptimo de cepas nativas de Thraustochytridos para la producción de ácido araquidónico (ARA)

¹Programa Doctorado en Ingeniería de Materiales y Procesos Sustentables, Facultad de Ingeniería, Universidad del Bío-Bío. ²Laboratorio de Ecofisiología y Microalgas, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias, Universidad del Bío-Bío. ³Facultad de Agronomía, Universidad de Concepción.

Introducción. Los Thraustochytridos son microalgas heterótrofas biflageladas, que habitan ambientes acuáticos salobres y poseen relevancia biotecnológica por su capacidad de producir ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) i.e. docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA) y araquidonic acid (ARA) con aplicaciones en la industria alimentaria ganadera y humana. En Chile existen registros de cepas nativas de Thraustochytridos productoras de PUFAs., como DHA y EPA pero la producción de ARA aún no ha sido reportada para este grupo de microalgas en Chile. **Objetivo.** Determinar el estado de stress fisiológico óptimo que permita la mayor biomasa de cepas nativas de Thraustochytridos que produzcan la mayor proporción de ARA. **Métodos.** Se colectaron cepas nativas de Thraustochytridos en el estuario de Lengua, se midieron los parámetros físico-químicos del hábitat de las microalgas y se aislaron en laboratorio utilizando granos de polen para su captura debido a su naturaleza heterótrofa. Para la obtención de biomasa y posterior identificación molecular, las microalgas fueron cultivadas en medio nutritivo específico. Utilizando claves morfológicas y marcadores moleculares se identificó su posición taxonómica. Con el fin de determinar el estado de stress fisiológico óptimo se aplicará un diseño experimental factorial con las variables que inciden en la producción de biomasa y la composición lipídica de las microalgas. Las

variables utilizadas serán: temperatura (5°C, 22°C), glucosa (2.0;10.0 g/L), peptona (4.0, 8.0g/L), solución alcalina EDTA (0.01-0.05g/L), salinidad artificial (3 y 35‰), salinidad natural (3 y 35‰), tiempo de incubación (4-8 días). Se realizarán ANOVAS para establecer interacciones entre variables. **Resultados.** El perfil lipídico de las cepas nativas en estados fisiológicos de stress óptimo indicará la optimización del rendimiento de biomasa microalgal versus la proporción de ARA. **Conclusión.** Establecer protocolos de cultivo artificial de productores primarios nativos de ARA tendrá influencias y proyecciones económicas a nivel industrial en Chile.

Agradecimientos. Se agradece al Proyecto FONDEF/CONICYT ID18I10364; Vicerrectoría de Investigación y Postgrado de la UBB; Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias de la UBB, por el apoyo a la realización de esta investigación.

CP31

Ramírez MA^{1,2}, Figueroa M¹, Cornejo M^{1,2}, Fuentes G^{1,2}, Sobrevía L², Beltrán AR^{1,3}

Mecanismos de transporte que participan en la captación de amonio en células colónicas humanas

¹Laboratorio de Fisiología Celular, Departamento Biomédico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Antofagasta, Chile. ²Laboratorio de Fisiología Celular y Molecular (CMPL), Departamento de Obstetricia, División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ³Departamento de Educación, Facultad de Educación, Universidad de Antofagasta, Chile.

Introducción. La absorción de NH₄⁺ por el colon es ampliamente conocida. Sin embargo, el transporte de NH₃/NH₄⁺ ha sido poco estudiado, considerando el impacto que tiene la alta concentración de NH₄⁺ en diversas patologías. Previamente, demostramos que la captación de NH₄⁺ en criptas colónicas de rata ocurre mediante el cotransportador Na⁺/K⁺/2Cl⁻ y el

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

intercambiador Na^+/H^+ (Ramírez y col., 1999). Sin embargo, este fenómeno no ha sido caracterizado en células colónicas humanas.

Objetivo. Estudiar los mecanismos de transporte de NH_4^+ en células T84. **Métodos.** Células T84 (derivadas de adenocarcinoma colónico humano) fueron cultivadas en láminas de vidrio hasta formar una monocapa confluyente. El pH intracelular (pHi) fue medido usando el marcador fluorescente BCECF-AM (12 μM). Se utilizó el pulso de $\text{NH}_4^+/\text{Cl}^-$ para alcalinizar el medio intracelular. **Resultados.** En presencia de $\text{NH}_4^+/\text{Cl}^-$ (20 mM, pH 7,4), se observó alcalinización intracelular de $0,46 \pm 0,11$ unidades de pH ($n = 11$). Cuando $\text{NH}_4^+/\text{Cl}^-$ fue reemplazado por $\text{NH}_4^+/\text{(S}_2\text{O}_4)_2$, se observó acidificación intracelular de $-0,37 \pm 0,10$ unidades de pH ($n = 8$). En presencia de $\text{NH}_4^+/\text{(S}_2\text{O}_4)_2$ y bumetamida (10 μM , inhibidor del cotransporte $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$), se obtuvo acidificación ($-0,39 \pm 0,049$ unidades de pH) ($n = 12$). El mismo efecto fue observado en presencia de 0,1 mM de hexametileno amilorida, inhibidor del intercambiador Na^+/H^+ ($-0,43 \pm 0,10$ unidades de pH) ($n = 31$). En presencia de ouabaina (25 mM, inhibidor de la Na^+/K^+ ATPasa) se observaron valores similares a la condición control ($0,44 \pm 0,12$ unidades de pH) ($n = 36$). **Conclusión.** El ingreso de NH_4^+ en células T84 es mediado por la Na^+/K^+ ATPasa.

Agradecimientos. Proyectos Semilleros 5313 y 5309, Universidad de Antofagasta. FONDECYT 1190316, Chile.

CP32

González E^{1,2}, Soto A^{1,2}, Díaz M^{1,2}, Opazo MC^{1,2}, Gutiérrez B^{1,2}, Xue HH^{3,4}, Bueno S^{2,5}, González P^{2,5}, Kalergis A^{2,5,6}, Riedel C^{1,2}

Gestational hypothyroxinemia impairs the capacity of $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ T lymphocytes of the offspring to acquire the essential molecules for their suppression capacity

¹Laboratorio Endocrino-Immunología, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias de la Vida, Universidad Andrés Bello, Chile. ²Millennium Institute on Immunology and

Immunotherapy. Santiago, Chile. ³Departments of Microbiology and Immunology, Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, ⁴Iowa City Veterans Affairs Health Care System, Iowa City, IA. ⁵Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. ⁶Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Introduction. Hypothyroxinemia (HTX) is an asymptomatic condition characterized by reduced plasma levels of T₄. This condition is clinically relevant during pregnancy, as it impairs the cognitive function of their offspring. Recent studies in mice have shown that gestational HTX can enhance the offspring autoimmune response. In this context, regulatory T lymphocytes (Tregs) have shown reduced suppression capacity. Here, we analyzed key molecules related to Treg function and lineage stability, such as, CD4, CD25, CTLA-4, CD44 and the transcriptional factors EOS, Foxp3, STAT5 and Smad3 after *in vitro* activating $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ T cells. **Objective.** To analyze the expression of constitutive molecules and transcriptional factors of the Tregs from the spleen of the offspring gestated in HTX (HTX-offspring). **Methods.** Gestational HTX was induced in C57BL/6 pregnant mice by treatment with methimazole in tap water from gestational day 10th (E10) to 15th (E15). The offspring was anesthetized and sacrificed at postnatal 55th day. $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ T cells were isolated from spleen and *in vitro* treated with anti-CD3 and anti-CD28 antibodies. The expression of molecules was analyzed by flow cytometry qPCR and RNA-seq. Statistical differences were tested using paired ANOVA test and a posteriori Bonferroni test for multiple comparisons. The results are shown as means \pm SEM. $n = 8$. This research was approved by CONICYT and the Universidad Andrés Bello bioethical committee. **Results.** $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ T cells from the HTX-offspring that were *in vitro* activated with anti-CD3 and anti-CD28

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

antibodies showed: 75% less capacity to differentiate into CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD44⁺CTLA-4⁺ compared to control; similar levels of *foxp3*, *stat5* and *smad3* mRNA was detected and compared to control-offspring; and they secreted 50% less IL-10 and TGF- β compared to control-offspring. **Conclusion.** The analysis of these results suggests that Tregs from the HTX-offspring have diminished capacity to differentiate and acquire their functional molecules required for an adequate suppressive capacity.

Acknowledgements. FONDECYT # 1191300 and ICM-MINECON, Proyecto IMII P09/16-F.

CP33

Aguilera M^{1,2}, Carrasco-Wong Ivo², Cadavid A³, Alvarez A³, Markert U⁴, Gutiérrez J⁵, San Martín S²

Evaluación del efecto de anticuerpos antifosfolípidos sobre la expresión y activación de STAT-3 y SOCS en células trofoblásticas HTR8/SVneo en un modelo *in vitro* de invasión.

¹Estudiante de magíster, Magíster en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile. ²Centro de Investigaciones Biomédicas, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile. ³Grupo de Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquía, Medellín, Colombia. ⁴Placenta-Labor, Department of Obstetrics, University Hospital Jena, Germany. ⁵Laboratorio de Señalización y Diferenciación Celular, Facultad de Tecnología Médica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Santiago, Chile.

Introducción. El síndrome antifosfolípido es un trastorno multisistémico definido por complicaciones tromboembólicas, morbilidad gestacional (MG) y títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos (aAFL). En placenta, se describe principalmente una falla en la invasión del trofoblasto. Ensayos previos, evidenciaron que la presencia de aAFL redujo la capacidad invasiva

de células trofoblásticas. Hasta la fecha, se desconoce si la vía de señalización JAK-STAT-SOCS, relacionada con la invasión celular, podría verse afectada por aAFL. **Objetivo.** Evaluar si aAFL altera los niveles de expresión y fosforilación de STAT-3 y SOCS durante la invasión de HTR8/SVneo. **Métodos.** Las células fueron sembradas en transwell e inducidas a invadir matrigel en cinco condiciones experimentales independientes: (1) células sólo en medio RPMI (RPMI); (2) expuestas a IgG de mujeres sanas (NHS); (3) IgG de mujeres con MG, pero negativas para aAFL (Pneg); (4) IgG de mujeres con MG y positivas para aAFL (PM); e, (5) IgG de mujeres con MG, positivas para aAFL y con trombosis (PM/VT). Posterior a 24 horas, el matrigel y las células que invadieron fueron fijadas en formaldehído 4% e incluidas en parafina. Inmuntinciones para STAT-3, pSTAT-3 y SOCS se realizaron para cada uno de los grupos mediante ICQ. Las intensidades de inmuntinciones (DOI) se calcularon desde microfotografías, y se compararon entre los grupos experimentales (n=6, por grupo) mediante el análisis Kruskal-Wallis y post-test de Dunn. **Resultados.** No se observó diferencia significativa de la intensidad de STAT-3 ni pSTAT-3 entre los grupos. Sin embargo, la inmunomarcación de SOCS-3 en PM (34.170 \pm 20.424 DOI) fue significativamente menor respecto a NHS (118.894 \pm 41.313 DOI) y Pneg (116.626 \pm 30.440 DOI), pero no en PM/VT (96.141 \pm 59.027 DOI). **Conclusión.** Nuestros hallazgos sugieren que los aAFL en el caso de PM estarían relacionados con la alteración de la vía JAK/STAT-3-SOCS-3, sin embargo, más experimentos son necesarios para evaluar los casos con MG y trombosis.

Agradecimientos. Financiado por PCCI Conicyt-Colciencia Proyecto PCCI130017, FONDECYT Regular 2018. Proyecto aprobado por Comité de Ética Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquía, Colombia.

CP34

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

González M^{1,2,4}, Figueroa R^{1,2}, Donoso P¹, Pedrozo Z^{1,2,3,4}

Cambios en la expresión de policistina-1 y la desdiferenciación del músculo liso vascular durante la obesidad

¹Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. ²Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. ³Centro de Estudios en Ejercicio, Metabolismo y Cáncer (CEMC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. ⁴Red para el estudio de enfermedades cardiopulmonares de alta letalidad (REECPAL), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile.

Introducción. Las células del músculo liso vascular (VSMC) están bajo continuo estiramiento mecánico, cambiando entre un fenotipo contráctil y secretor. La obesidad es un factor de riesgo para la hipertensión arterial, ya que, en la primera fase, el estrés mecánico aumenta el fenotipo secretor de las VSMC, contrarrestando la presión aumentada, pero posteriormente esta desdiferenciación establece la enfermedad. La Policistina-1 (PC1) es un mecanosensor presente en las VSMC, pero se desconoce su papel durante la desdiferenciación de las mismas. Postulamos que la dieta alta en grasa se relaciona con aumentos de la PC1 previo a la desdiferenciación de las VSMC a fenotipo secretor. **Objetivo.** Determinar la relación temporal de la desdiferenciación de las VSMC con la expresión de la PC1 en aortas de ratones obesos.

Metodología. Ratones C57BL/6 se alimentaron por 8 y 12 semanas con dieta alta en grasa (HFD, 60% calorías de grasas) y los controles con dieta normal (10% calorías de grasas). En las aortas se midieron tanto marcadores de desdiferenciación de las VSMC (α SMA, colágeno-I y III), como expresión de PC1 a través de qRT-PCR. Los datos representan el promedio \pm SEM de experimentos individuales (n=4). Se analizaron por T-test, considerando significativo $p < 0,05$. CBA#0819FMUCH. **Resultados.** En ratones con

dieta HFD por 8 semanas la expresión de la PC1 aumenta 1.5 veces con respecto a los controles, no así la de colágeno I. A las 12 semanas con dieta HFD la expresión de colágeno I aumenta 4 veces con respecto al control y PC1 es 2.5 veces mayor que el control de las VSMC en aortas. **Conclusión.** La dieta alta en grasas aumenta la expresión de PC1 en las VSMC de aortas, previo a la desdiferenciación de las mismas, lo cual podría sugerir que la PC1 es requerida para la inducción de dicho fenotipo, evidenciando una relación entre la desdiferenciación de las VSMC y la PC1.

Agradecimientos. Fondecyt 1180613 (Z.P.), 1160704 (P.D.), Fondap ACCDiS 15130011 (Z.P.) y U-REDES-G_2018-35 (Z.P.)

Martes 10 (CP35 – CP52)

CP35

Guajardo-Correa EA^{1,2}, Castro P^{1,3}, Chiong M^{1,2}, Parra V^{1,2}

Estradiol induce proliferación de células musculares lisas de arteria pulmonar humana (hPASMC) dependiente de su conversión a metoxiestrógenos

¹Centro FONDAP de Estudios Avanzados de Enfermedades Crónicas (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ²Centro FONDAP de Estudios Avanzados de Enfermedades Crónicas (ACCDiS), División Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile ³Centro Estudios Moleculares de la Célula (CEMC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Introducción. La hipertensión pulmonar idiopática (HPAi) es una enfermedad que afecta la calidad emocional, física y cardiovascular de los pacientes que la padecen. Es crónica, progresiva,

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

y actualmente no tiene cura ni causa conocida. Los tratamientos actuales sólo atenúan sus síntomas, pero los pacientes se vuelven no respondedores al corto plazo. Dos de los principales factores de riesgo en HPAi son el sexo femenino y niveles de 17β -estradiol (E2) suprafisiológicos. Las hPASMCM juegan un rol preponderante en el engrosamiento de la lámina media de la arteria pulmonar en HPAi, presentando un cambio fenotípico tipo canceroso, en donde aumenta la proliferación, resistencia a la apoptosis, efecto Warburg y la fisión mitocondrial. Por otro lado, el E2 puede ser metabolizado a hidroxi- y metoxiestrógenos con actividad biológica. Considerando esto, es necesario evaluar el efecto de E2 sobre la proliferación en hPASMCM y si este proceso es dependiente del metabolismo a metoxiestrógenos, el cual depende de la enzima catecol-o-metil transferasa (COMT). **Objetivos.** Evaluar proliferación celular inducida por E2 10 nM en hPASMCM y si esta depende de conversión a metoxiestrógenos. **Métodos.** hPASMCM fueron pretratadas con el inhibidor de COMT, OR486 1 μ M o su vehículo y posteriormente tratadas con E2 10 nM o V E2 por 48 horas. Se analizó proliferación celular mediante 3-(4,5-dimethyliazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) e inmunodetección de Ki67 por microscopía confocal. **Resultados.** E2 10 nM aumentó la proliferación celular relativa a las 48 horas, siendo este efecto prevenido por el pretratamiento con OR486 (de 124.9 ± 4.0 a 102.2 ± 5.3). Por otra parte, también se aprecia un aumento en la señal de Ki67 en las células hPASMCM tras el tratamiento con E2 10 nM (Resultado preliminar, $N=1$). **Conclusión.** E2 10 nM aumenta la proliferación relativa de hPASMCM, siendo este efecto dependiente de su conversión a metoxiestrógenos.

Financiamiento. FONDECYT Regular (1181097 a PC y 1190743 a VP), FONDAP ACCDiS 15130011 (PC, VP, MC), ICGEB (CRP/CHL18-04 a VP) y Beca Doctoral CONICYT 21191519 (EG).

CP36

Moreno D¹, Vega K¹, Gallardo F¹ and Gutiérrez J¹

Effects of angiotensin II and oxygen tension on the expression of RECK and trophoblast function of human first trimester trophoblasts cells

¹Laboratorio de Señalización y Diferenciación Celular (CSDL), Facultad de Tecnología Médica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Santiago 7510157, Chile.

Introduction. Reversion-inducing-cysteine-rich-protein with kazal motifs (RECK) is a plasma membrane protein that inhibits different metalloproteinases, acting as a key regulator of cell migration, invasion, and angiogenesis. We found that the expression of RECK is augmented in trophoblast from severe preeclampsia compared with normal pregnancies acting as an inhibitor of trophoblast invasion, endothelial-like differentiation and vascular remodeling, emerging as a key player in the pathogenesis of preeclampsia (PE). The factors involved in this de/regulated expression of RECK are unknown. Increased levels of Angiotensin II (Ang-II) and low oxygen tension are common characteristics of PE, emerging as possible regulators of RECK expression. **Objective.** To assess the effects of Ang-II and oxygen tension on RECK expression and trophoblast function in first trimester human trophoblasts. **Methods.** The expression of RECK was evaluated by Western Blot in cultures of human first-trimester trophoblasts cells, treated with or without Ang-II and different oxygen tensions (20, 8 and 1% O₂). Migration, invasion, and endovascular remodeling capacity was assayed by the Boyden chambers migration/invasion assays as well as endothelial-like differentiation and the endovascular remodeling of *in vitro* pre-established endothelial-vascular tubes. Data are presented as the mean \pm SD. Statistical significance was assessed using one-way-ANOVA and a Bonferroni multiple-comparison post-test. $P < 0.05$ were considered statistically significant. **Results.** RECK expression was reduced by 8% O₂ (0.8 ± 0.08 fold,

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

$P < 0.05$, $n=3$) and 1% O_2 (0.5 ± 0.07 fold, $P < 0.05$, $n=3$) compared to 20% O_2 . Ang-II (100 mM, 24 h) induced the expression of RECK at 20, 8, and 1% O_2 by 1.4 ± 0.1 , 1.5 ± 0.1 , and 2.4 ± 0.3 fold, respectively ($P < 0.05$, $n=3$). Low O_2 conditions (8 and 1% O_2), induced cellular invasion (1.3 ± 0.1 -fold and 1.7 ± 0.3 -fold respectively, $P < 0.05$, $n=3$) but reduced the endothelial-like differentiation. Ang-II was able to reduce the induced invasion and to induce the reduced endothelial-like differentiation observed at low O_2 conditions. Ang-II also induced the integration of trophoblast on pre-formed tubes (1.4 ± 0.1 fold, $P < 0.05$, $n=3$). **Conclusion.** Ang-II and O_2 tension differentially regulate the expression of RECK, invasion, differentiation and vascular remodeling of first trimester human trophoblasts cells.

Acknowledgement. FONDECYT 1180935

CP37

Poblete-Guzmán F^{1,2,4}, Flores-Vergara R^{1,2,4}, Díaz MC^{1,2,4}, González M^{1,2,4}, Pedrozo Z^{1,2,3,4}

La expresión de c-Myc en los cardiomiocitos es dependiente del mecanosensor policistina-1

¹Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ²Advanced Center for Chronic Disease (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ³Centro del ejercicio, metabolismo y cáncer (CEMC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ⁴Red para el estudio de enfermedades cardiopulmonares de alta letalidad (REECPAL), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile.

Introducción. La Policistina-1 (PC1) es un mecanosensor transmembrana clave en la fisiología cardíaca. En células renales, c-Myc es un factor transcripcional río abajo de PC1, mientras que en los cardiomiocitos el aumento de c-Myc se encuentra relacionado con el desarrollo de la insuficiencia cardíaca. La deficiente expresión de PC1 conlleva a la insuficiencia cardíaca, pero se desconoce el mecanismo

involucrado. Planteamos que la PC1 regula negativamente la expresión de c-Myc en los cardiomiocitos. **Objetivo.** Investigar los cambios en los niveles de expresión de c-Myc dependientes de PC1 en cardiomiocitos en cultivo y en tejido cardíaco de ratones. **Métodos.** Se utilizaron cardiomiocitos neonatos en cultivo obtenidos de ratas Sprague-Dawley (1-3 días de edad) controles y *knockdown* para la PC1 (siRNA específico, siPC1), además de tejido cardíaco de ratones C57BL/6 (3 y 7 meses) controles y *knockout* en los cardiomiocitos para la PC1 (PC1 KO). Se midieron los cambios en el contenido de c-Myc, tanto para mRNA (qRT-PCR) y proteína (Western blot). Para dos grupos experimentales se utilizó t-test no pareado y se consideró diferencia significativa un $p < 0.05$. Los valores corresponden al promedio \pm SEM ($n=3-7$). CBA#0997/FMUCH. **Resultados.** Nuestros datos muestran un aumento tanto del mRNA ($n=7$) como de la proteína ($n=3$) de c-Myc, en los cardiomiocitos siPC1. Se observa además un aumento del transcrito de c-Myc en las muestras de tejido cardíaco de ratones PC1 KO, la cual incrementa con el tiempo de 3 meses ($n=6$) a 7 meses ($n=7$), donde los ratones presentan signos de insuficiencia cardíaca. **Conclusiones.** La PC1 en los cardiomiocitos actúa como un regulador negativo de la expresión de c-Myc, lo cual podría relacionarse con la función cardíaca normal del corazón y con el progreso de la insuficiencia cardíaca en condiciones donde la PC1 no funcione adecuadamente.

Agradecimientos. Financiado por Fondecyt 1180613 (Z.P.), Fondap ACCDiS 15130011 (Z.P.) y U-REDES-G_2018-35 (Z.P.)

CP38

Villalobos-Labra R¹, Subiabre M¹, Silva L^{1,2}, Fuentes G^{1,3}, Toledo F^{1,4}, Boric M⁵, Farías-Jofré M^{1,6}, Sobrevia L^{1,7,8,9}

IRE1 α involvement in the ER stress-induced insulin desensitization in HUVECs from pregestational maternal obesity

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

¹Cellular and Molecular Physiology Laboratory (CMPL), ⁶Department of Obstetrics, Division of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago Chile. ²Immunoendocrinology, Division of Medical Biology, Department of Pathology and Medical Biology, University of Groningen, University Medical Center Groningen (UMCG), Groningen, The Netherlands. ³Biomedical Department, Faculty of Health Sciences, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile. ⁴Department of Basic Sciences, Faculty of Sciences, Universidad del Bío-Bío, Chillán, Chile. ⁵Department of Physiology, Faculty of Biological Sciences, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago Chile. ⁷Graduate Program in Gynecology, Obstetric, and Mastology, Botucatu Medical School (FMB), São Paulo State University (UNESP), Sao Paulo, Brazil. ⁸Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain. ⁹University of Queensland Centre for Clinical Research (UQCCR), Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Queensland, Herston, Queensland, Australia.

Introduction. Pregestational maternal obesity (PGMO, body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²) is associated with adverse cardio-metabolic newborn outcome compared with pregestational maternal normal weight (PGMN, BMI ≥ 18.5 -24 kg/m²). PGMO also associates with insulin-desensitization and endoplasmic reticulum (ER) stress in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). The ER stress relates to obesity-associated insulin resistance involving the activation of the inositol-requiring enzyme 1 alpha (IRE1 α) in liver. However, whether IRE1 α is involved in the ER stress-associated insulin-desensitization in HUVECs from PGMO is unknown. **Objective.** To determine the involvement of IRE1 α in the ER stress-induced insulin-desensitization in HUVECs from PGMO pregnancies. **Methods.** HUVECs were isolated from PGMN or PGMO pregnancies from the Hospital Clínico UC-CHRISTUS. Cells were incubated (8 h) in the absence or presence of

tunicamycin (ER stress inducer), KIRA6 (IRE1 α inhibitor), SP600125 (c-Jun N-terminal (JNK) inhibitor) or were treated with a siRNA against IRE1 α . We evaluated the protein level and activation state of the IRE1 α , JNK, and insulin receptor substrate 1 (IRS1) by Western blot, the processed level of X-box binding protein 1 mRNA (sXBP1) by RT-qPCR and the NO level using cells preloaded with the 4-amino-5-methylamino-2',7'-difluorofluorescein diacetate (DAF-FM) fluorescence probe. Values are mean \pm S.E.M., compared by unpaired ANOVA ($P < 0.05$). **Results.** KIRA6 reduced the activating phosphorylation of IRE1 α leading to lower sXBP1 processing and JNK phosphorylation in the presence of tunicamycin in HUVECs from PGMN pregnancies. Inhibition of IRE1 α and JNK reversed the inhibitory phosphorylation of IRS1 at serine 307 in HUVECs from PGMO pregnancies. Besides, the knockdown of IRE1 α also resulted in reduced serine 307 phosphorylation, even in the presence of tunicamycin. IRE1 α inhibition improved the NO generation in response to insulin in HUVECs from PGMO pregnancies. **Conclusion.** PGMO-associated ER stress induces insulin signaling desensitization through the activation of IRE1 α /JNK in HUVECs.

Acknowledgements. FONDECYT (1190316), CONICYT (RV-L, MS, LSi), Vicerrectorate of Research and School of Medicine (LSi) and Faculty of Biological Sciences (RV-L, MS), PUC, U Antofagasta (GF) (Chile), and Abel Tasman Talent program and UMCG (LSi) (The Netherlands).

CP39

Aravena C¹, Acevedo J¹, Ceardi P¹, Gutiérrez C¹, Johansson M², Gonzalez J³, Vega JL¹

***In vitro* chemosensitization of *Trypanosoma cruzi* to trypanocidal drug by carbenoxolone**

¹Laboratory of Gap Junction & Parasitic Diseases, Universidad de Antofagasta, Chile. ²Faculty of Medicine, University of Turku, Finland. ³Molecular Parasitology Unit, Universidad de Antofagasta, Chile.

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Introduction. Chagas disease is a parasitic infection which affects an estimated 8 to 10 million people in the Americas. There is an urgent need for the development of new drugs against Chagas diseases due to the lack of vaccines and the available drugs have high toxicity and low efficacy. **Objective.** In the present study we tested the ability of carbenoxolone to increase the sensitivity to trypanocidal drug nifurtimox *in vitro*. **Methods.** Epimastigotes of H510 strain of *Trypanosoma cruzi* were used. MTT assays were performed to determine the cell viability of epimastigotes. Statistical analysis was performed by using the ANOVA and a *P* value <0.05 was taken to be statistically significant. **Results.** Carbenoxolone, at concentrations that had no effect on parasite viability alone (100 μ M), increased sensitivity to nifurtimox. In presence of carbenoxolone the viability decreased ~20%, 25% and 30% for 1, 10 and 100 μ M of nifurtimox, respectively. **Conclusions.** We have shown that carbenoxolone can chemosensitize epimastigotes parasites to trypanocidal drug. This drug could help in current pharmacology therapy for Chagas diseases.

Acknowledgements. MINEDUC-UA project code ANT 1755 (to JLV)

CP40

Cifuentes F¹, Paredes A², Lavado A², Palacios J³

El fruto de *Berberis congestiflora* Gay (Michay) posee potente capacidad antioxidante y respuesta vasoactiva bifásica dependiente de endotelio

¹Laboratorio de Fisiología Experimental, Instituto Antofagasta, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile. ²Laboratorio de Química Biológica, Instituto Antofagasta, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile. ³Instituto de Etnofarmacología, Universidad Arturo Prat, Iquique, Chile.

Introducción. *Berberis congestiflora* Gay es una de las 20 especies de *Berberis* chilenas de las

Regiones de la Araucanía y Los Lagos. Varias especies del género *Berberis* tienen un rol importante en la medicina de pueblos originarios.

Objetivo. Caracterizar la capacidad antioxidante y el efecto vasoactivo del extracto HA del fruto de *B. congestiflora* en anillos de arteria aorta de rata.

Métodos. El contenido total de polifenoles (CTP), el contenido total de flavonoides (CTF) y la capacidad antioxidante fueron determinados por los métodos; Folin Cicalteau, Cloruro de aluminio y Capacidad de Absorción del Radical Oxígeno (ORAC) respectivamente. Para la actividad vasoactiva se utilizó la técnica de reactividad vascular *ex vivo*, en anillos aórticos de rata. Se registró las variaciones de tensión basal en presencia de HA Michay 100 y 1000 μ g/mL. En otros experimentos, anillos intactos y/o sin endotelio fueron inicialmente estimulados con fenilefrina (FE 10⁻⁶M) y recibieron HA Michay en idénticas concentraciones. Los valores se expresan como la media \pm error estándar. Se utilizó ANOVA de una o dos vías. Los protocolos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Antofagasta (CEIC 135).

Resultados. El (CTP) fue de 1661 mg EAG, el (CTF) de 871 \pm 66,4 mg EQ, y el valor ORAC de 22503 μ mol/ET todos en 100g fruto fresco. En anillos en condición basal, la adición de 100 o 1000 μ g/mL del extracto aumentó el tono (31 \pm 9% y 103 \pm 11%). En anillos precontraídos con FE (10⁻⁶ M), idénticas concentraciones causaron vasodilatación de 26 \pm 8% y 71 \pm 4%, respectivamente (*P*<0.05). Este efecto no fue observado en anillos desprovistos de endotelio o pre-incubados con N^G-nitro-L-arginine methyl ester (10⁻⁴M). **Conclusión.** Frutos frescos de Michay presentaron una potente actividad antioxidante (ORAC) y una respuesta vasoactiva bifásica dependiente de la tensión inicial. El efecto vasodilatador observado es endotelio dependiente.

Agradecimientos. Financiado por la Rectoría, y Vicerrectoría de Investigación, Innovación y Postgrado de la Universidad de Antofagasta y Vicerrectoría de Investigación, Innovación y Postgrado de la Universidad Arturo Prat.

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

CP41

Vera E¹, Cornejo I¹, Niemeyer MI¹, Sepúlveda FV¹, Cid LP¹

Explorando el mecanismo de inactivación del canal de potasio Kir7.1 por la mutación R162W asociada a un tipo de degeneración vitreoretinal

Centro de Estudios Científicos (CECs), Valdivia, Chile.

Introducción. Kir7.1 se expresa en varios epitelios destacando el epitelio pigmentado retinal. La mutación arginina por triptófano (R162W) en el gen KCNJ13 que codifica al Kir7.1 causa una degeneración vitreoretiniana en forma de copo de nieve, una patología humana de transmisión autosómica dominante. Se ha especulado que R162, ubicada en el C-terminal, forma parte de un sitio que liga PIP₂, necesario para estabilizar el estado abierto del canal y que su neutralización en R162W causaría su silenciamiento. **Objetivo.** Estudiar la importancia del aminoácido R162 en el papel del PIP₂ en el funcionamiento de Kir7.1. **Métodos.** Patch clamp en células HEK-293 transfectadas con las mutantes. Los resultados se presentan como promedio±ESM, (n≥ 6 células, transfecciones ≥2). **Resultados.** Kir7.1-R162W y R162F no generan corrientes específicas (medidas como corrientes de Rb⁺ a -160 mV). Sorprendentemente Kir7.1-R162C presentó una corriente significativamente mayor que el silvestre (-8.8 ± 1.5 nA, vs -3.6 ± 0.7 nA respectivamente) y en el Kir7.1-R162Q la corriente disminuyó (-2.0 ± 0.6 nA). Se utilizó metanotiosulfonatos para modificar la cadena lateral del Kir7.1-R162C en experimentos de inside-out. Bencil-metanotiosulfonato (reactivo voluminoso neutro) causó una supresión rápida de la corriente pero metil-metanotiosulfonato, de menor volumen, provocó menor inhibición. (I/I₀: silvestre: 1±0.1; bencil-MTS: 0.09±0.02; metil-MTS: 0.55±0.05). Al hidrolizar el PIP₂ mediante la VSP (fosfatasa sensible a voltaje) se evidenció la dependencia del Kir7.1 a PIP₂ (inhibición >80%). Kir7.1-R162C presentó menor dependencia a PIP₂ (inhibición <20%)

revirtiéndose parcialmente al aplicar MTSEA+ (inhibición ~60%). **Conclusiones.** La arginina 162 es crucial para la función de Kir7.1. La corriente del canal depende del volumen de la cadena lateral de este residuo. Postulamos que el aminoácido en la posición 162 juega un papel estructural importante en el sitio de unión de PIP₂ del canal, además de un papel menos crítico en la unión directa del dominio polar del PIP₂.

Agradecimientos. Proyecto FONDECYT N° 1191054

CP42

Cikutović R, Zúñiga L

Effect of knockdown of the potassium channel TASK-3 on human gastric carcinoma cells

Laboratorio Centro de Investigaciones Médicas, Escuela de Medicina, Universidad de Talca, Talca, Chile

Introduction. Cancer is the main cause of mortality in the world, being gastric cancer in Chile the first cause of mortality due to tumor diseases. Also, many cancers have resistance to existing treatments generating an urgent need to identify new therapeutic targets. Within this context, ion channels are proposed as potential targets since they are usually involved in the biology of cancer. Studies on TASK-3 have reported the association of it in multiple systemic tumors. However, its relationship with gastric cancer hasn't been evaluated. **Objectives.** Generate the knockdown of TASK-3 in KATO III and MKN-45 cell lines. Evaluate the effect of knockdown of TASK-3 on cell proliferation, viability, cell cycle, apoptosis, migration and invasion on KATO III and MKN-45 cell lines. **Methods.** First, retroviral particles were generated containing the shRNA for GFP (as scramble RNA) or TASK-3 (experimental) for the infection of KATO III and MKN-45 cell lines. The efficacy of shBP9 was carried out by RT-qPCR and western blot. Then, proliferation, cell viability, apoptosis, migration and invasion were established to investigate the effects of TASK-3

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

gene silencing. Group differences were calculated with one- or two-way ANOVA with post-hoc Tukey HSD test. $p \leq 0.05$ was considered statistically significant and all data shown are represented as the mean \pm standard error, in three independent experiments. **Results.** The knockdown for TASK-3 was carried out effectively. Gene silencing of TASK-3 demonstrates that it causes a decrease of both proliferation and cell viability in KATO III and MKN-45 cell lines due to an increase in cell apoptosis. Also, the knockdown of TASK-3 alters migration and invasion being diminished in both cell lines. **Conclusions.** Targeting TASK-3 may provide promising therapy strategies for gastric cancer therapy. Further investigation it's needed to understand what is happening to the cell with the knockdown.

Acknowledgement. Associative Research Program in Gastric Cancer, PIA-CG of the University of Talca and CONICYT for its National Master Scholarship (N°22180980). We thanks to Dr Andres Herrada (Universidad Autónoma, Talca, Chile) for his contribution on the flow cytometry analysis.

CP43

Vásquez W¹, Arias-Calderón M¹, Beato C¹, Balanta-Melo J^{1,2}, Hernández N¹, Llanos P^{1,3}, Buvinic S^{1,3}

La parálisis inducida por Toxina Botulínica tipo A exacerba la vía de ATP extracelular en el músculo masetero de ratón

¹Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, Facultad Odontología, Universidad de Chile, Chile. ²Escuela de Odontología, Universidad del Valle, Colombia. ³Centro de Ejercicio, Metabolismo y Cáncer CEMC2016, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Introducción. El ATP extracelular (ATPe) es fundamental en procesos de plasticidad muscular. Su liberación basal exacerbada se relaciona con patologías como distrofias o parálisis musculares

de extremidades. Poco se sabe del funcionamiento de esta vía en músculos masticatorios. Por otra parte, el uso de toxina botulínica tipo A (BoNTA) con fines terapéuticos se ha incrementado para tratar problemas como bruxismo o dolor orofacial. **Objetivo.** Evaluar el efecto de la inyección de BoNTA en músculo masetero de ratón en la liberación de ATP y expresión de proteínas relacionadas con su liberación (conexinas, panexinas) y su actividad (receptores P2X/P2Y). Determinar la sensibilidad a ATP exógeno para inducir la expresión de mioquinas (IL-6 e IL-1 α). **Métodos.** Ratones BalbC machos de 8 semanas fueron inyectados en el músculo masetero derecho con 0.2U/10uL de BoNTA y en el izquierdo con solución salina. Luego de 2-14 días, los músculos se diseccionaron para evaluar los niveles de ARNm de conexinas/panexinas, receptores P2Y/P2X y mioquinas por qPCR. Paralelamente, se determinó la liberación basal de ATP de los músculos mediante la reacción luciferina/luciferasa. Los resultados se presentan como promedio \pm error estándar (n=3-5, test Mann-Whitney). Todos los procedimientos fueron aprobados por el CICUA de la Universidad de Chile (N° 17011-OD-UCH). **Resultados.** La inyección de BoNTA aumentó en un 50% la liberación basal de ATP. También aumentaron los niveles de ARNm de hemicanales liberadores de ATP (Panexina-1, Conexina 43-45) y receptores P2Y₂ y P2X₇. BoNTA aumentó basalmente la expresión de mioquinas IL-6 e IL-1 α . ATP exógeno, que normalmente incrementa la expresión de estas mioquinas, en el músculo paralizado la disminuyó de manera dosis-dependiente. **Conclusión.** La parálisis de músculo masetero inducida por BoNTA incrementa la liberación de ATP y modifica su vía de señalización por cambios en la expresión de sus distintos subtipos de receptores.

Agradecimientos. Financiado por Fondecyt 1151353 (SB), CONICYT-PCHA 21150059 (CB) - 21151035 (MA-C) - 21170015 (JB-M). FONDEF ID16/10101 (SB). REDES 180209 (SB). Beca Profesor Semillero Docente



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Universidad del Valle 2014 (JB-M). ENLACE-VID Universidad de Chile ENL29/19 (SB).

CP44

Orellana JA¹, Labra VC¹, Alvear TF¹, Mellado LA¹, Inostroza CA¹, Oyarzún JE¹, Salgado N², Quintanilla RA³, Díaz EF¹

Connexin 43 hemichannels and pannexin-1 channels contribute to the α -synuclein-induced dysfunction and death of astrocytes

¹Departamento de Neurología, Escuela de Medicina and Centro Interdisciplinario de Neurociencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC), Santiago, Chile. ²Unidad de Microscopía Avanzada UC, Facultad de Ciencias Biológicas, PUC, Santiago, Chile. ³Laboratory of Neurodegenerative Diseases, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile.

Introduction. Diverse studies have suggested that cytoplasmic inclusions of misfolded α -synuclein in neuronal and glial cells are main pathological features of different α -synucleinopathies, including Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Most studies have focused on the effects of α -synuclein on neurons, whereas the possible alterations of astrocyte functions and neuron-glia crosstalk have received minor attention. Recent evidence indicates that cellular signaling mediated by hemichannels and pannexons is critical for astroglial function and dysfunction. **Objective.** Here, we plan to investigate if α -synuclein could affect the activity of astroglial hemichannels and pannexons and whether this could impact the function and survival of astrocytes. **Methods.** Primary astrocytes were treated for 1-72 h with 10 nM α -synuclein and then channel activity was evaluated by the release of ATP (bioluminescence) and glutamate (colorimetry), as well as ethidium uptake. Different parameters including intracellular Ca^{2+} (FURA-2), oxidative stress (MitoSox), mitochondrial morphology (MitoTracker) and necrosis (ethidium homodimer-1) were measured. Experiments were conducted in

accordance with the animal care guideline of CONICYT and the PUC's Bioethics Committee. Data are shown as mean \pm standard error and were analyzed by unpaired t test for comparing two groups or ANOVA followed by a Tukey's post-hoc test in case of multiple comparisons. **Results.** We found that α -synuclein enhances the opening of connexin-43 (Cx43) hemichannels and pannexin-1 (Panx1) channels in mouse cortical astrocytes. This response was linked to the activation of cytokines, the p38 MAP kinase, the inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase 2, intracellular free Ca^{2+} concentration ($[\text{Ca}^{2+}]_i$), and purinergic and glutamatergic signaling. Relevantly, the α -synuclein-induced opening of hemichannels and pannexons resulted in alterations in $[\text{Ca}^{2+}]_i$ dynamics, nitric oxide (NO) production, gliotransmitter release, mitochondrial morphology, and astrocyte survival. **Conclusion.** We propose that α -synuclein-mediated opening of astroglial hemichannels and pannexons might constitute a novel mechanism involved in the pathogenesis and progression of α -synucleinopathies.

Acknowledgements. This work was supported by the Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT) Grant 1160710 (to JAO), 1170441 (to RAQ), the Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT) and Programa de Investigación Asociativa (PIA) Grant Anillo de Ciencia y Tecnología ACT1411 (to JAO and RAQ).

CP45

Fuentes G^{1,2}, Valero P^{1,3}, Cornejo M^{1,2}, Pablo M⁴, López MA⁴, Ramírez MA², Sobrevia L^{1,5,6}

Gestational diabetes-intracellular alkalinization is not due to higher Na^+/H^+ exchangers activity in human umbilical vein endothelial cells

¹Cellular and Molecular Physiology Laboratory (CMPL), Department of Obstetrics, Division of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. ²Laboratory of Cellular Physiology, Biomedical Department,



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Faculty of Health Sciences, University of Antofagasta, Antofagasta, Chile. ³Programa de Doctorado en Ciencias e Ingeniería para la Salud, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile. ⁴Gynaecology and Obstetrics Service, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile. ⁵Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Universidad de Sevilla, Seville, Spain. ⁶University of Queensland Centre for Clinical Research (UQCCR), Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Queensland, Herston, Queensland, Australia.

Introduction. Gestational diabetes is a metabolic condition where the mother shows pre-gestational obesity and develops gestational diabetes mellitus (GDM). Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) from GDM pregnancies showed an alkaline intracellular pH (pHi) that depends on Na⁺/H⁺ exchanger 1 (NHE1) activity. It is unknown whether gestational diabetes results in altered NHE1-dependent pHi modulation in HUVECs. **Objective.** To determinate whether NHE1 plays a role in pHi modulation in HUVECs from gestational diabetes. **Methods.** HUVECs were isolated by collagenase digestion from full-term pregnancies collected at the Clinical Hospital CHRISTUS-UC and Hospital San Juan de Dios (Chile). The study conformed to the Declaration of Helsinki. Study groups: Normal pregnancies with pre-pregnancy normal weight (*Nnw*), overweight (*Now*), or obese (*Nob*); GDM pregnancies with pre-pregnancy *nw* (GDM_{*nw*}), *ow* (GDM_{*ow*}), or *ob* (GDM_{*ob*}, 'gestational diabetes'). The pHi was measured in passage 3 cells loaded with the fluorescent pH-sensitive probe BCECF-AM (12 μM, 10 min) and exposed to NH₄Cl (20 mM). Basal and pHi recovery rate (*dpHi/dt*) were estimated in the absence or presence of 5 μM hexamethylene amiloride (HMA, NHE general inhibitor) and 0.1 μM zoniporide (Zn, NHE1 inhibitor). NHE1 protein abundance was determined by Western blot in cells from GDM (all groups pooled). All experiments were done in the presence of 0.1 μM concanamycin A (V-ATPases inhibitor), or 10 μM Schering (H⁺/K⁺-ATPase inhibitor). **Results.** Basal pHi was higher

(*P*<0.05, unpaired ANOVA) in HUVECs from GDM_{*nw*} (8.11, mean ± S.E.M.), GDM_{*ow*} (7.53) and GDM_{*ob*} (7.61) compared with *Nnw* (7.09). The *dpHi/dt* was higher in *Now* (2.43 fold), GDM_{*nw*} (2.66 fold), GDM_{*ow*} (3.73 fold), lower in *Nob* (75%), and unaltered in GDM_{*ob*} versus *Nnw*. Zn reduced the *dpHi/dt* in *Nnw* (49%), GDM_{*nw*} (84%), and GDM_{*ow*} (98%). Similar results were seen when using HMA. NHE1 protein abundance was unaltered by GDM. **Conclusion.** pHi recovery involves NHE1-activity in HUVECs from women with GDM and pre-pregnancy normal weight or overweight. However, NHE1 is not required in cells from gestational diabetes.

Acknowledgements. PMI 1402, FONDECYT (1190316), Programa de doctorado en Ciencias e Ingeniería para la Salud, Universidad Valparaíso. SEMILLERO (5309) U Antofagasta, Servicio de Salud de Medicina Oriente, Hospital San Juan de Dios (Res. 1938–2016), Chile. PhD fellowship from U Valparaíso (PV), and MSc fellowship from U Antofagasta (GF), Chile.

CP46

Mamani D^{1,2,3,5}, Muñoz C^{1,5}, Olmedo I^{1,5}, Pedrozo Z^{2,3,4,5}

Efecto de la fructosa sobre el fenotipo del fibroblasto cardiaco en cultivo

¹Programa de Fisiopatología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ²Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ³Advanced Center for Chronic Disease (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ⁴Centro del ejercicio, metabolismo y cáncer (CEMC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile. ⁵Red para el estudio de enfermedades cardiopulmonares de alta letalidad (REECPAL), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile.

Introducción. La obesidad de la población ha incrementado el consumo de alimentos edulcorados con sustancias ajenas al azúcar

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

tradicional, como la fructosa. El alto consumo de fructosa se relaciona con enfermedades cardiovasculares, sin embargo, se conoce poco acerca del efecto directo de la fructosa sobre las células cardiacas. La producción de matriz extracelular por los fibroblastos, así como la fibrosis reparativa ante un daño del miocardio, es primordial en el proceso de reparación cardiaca, manteniendo el funcionamiento del corazón, sin embargo, se desconoce si altas concentraciones de fructosa pueden repercutir directamente en la función de dichas células cardiacas. **Objetivo.** Evaluar el efecto de altas concentraciones de fructosa en el fenotipo del fibroblasto cardiaco en cultivo. **Métodos.** Se utilizaron ratas neonatas Sprague-Dawley (1-3 días de edad) para obtener fibroblastos cardiacos, los que se incubaron con altas concentraciones de fructosa (25 y 50 mM), a diferentes tiempos (48 y 72 horas), utilizando manitol como control. Como marcador del fenotipo secretor del fibroblasto se midieron tanto los niveles proteicos como de mRNA de α -SMA por Western blot y qRT-PCR, respectivamente. Los datos representan el promedio \pm SEM de experimentos individuales (n=4-8). Se utilizó ANOVA de una vía seguido de Tukey como análisis estadístico. Se consideró significancia estadística un $p < 0,05$. CBA#0997/FMUCH. **Resultados.** Concentraciones altas de fructosa disminuyen tanto los niveles de mRNA como de proteína del marcador de fenotipo secretor, α -SMA, en los fibroblastos en cultivo. Altas concentraciones de manitol no inducen cambios en la expresión α -SMA en comparación con los fibroblastos en medio basal. **Conclusión.** Altas concentraciones de fructosa disminuyen la producción de α -SMA asociado a un fenotipo más secretor, lo que podría incidir tanto en la función fisiológica como fisiopatológica del fibroblasto cardiaco, disminuyendo las posibilidades de reparación ante un daño cardiaco.

Agradecimientos. Financiado por Fondecyt 11170962 (IO), 1180613 (ZP), Fondap ACCDiS 15130011 (ZP), U-REDES-G_2018-35 (IO y ZP)

CP47

Palacios J¹, Salas F¹, Benites J², Chiong M³, Paredes A⁴, Cifuentes F⁵

Efecto modulador de un nuevo derivado de naftoquinona sobre la vasomoción en rata: rol del metabolismo celular y estrés oxidativo

¹Laboratorio de Bioquímica Aplicada, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Arturo Prat, Iquique 1110939, Chile. ²Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Arturo Prat, Iquique 1110939, Chile. ³Advanced Center for Chronic Diseases, ACCDiS, CEMC, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Chemical and Pharmaceutical Sciences, University of Chile. ⁴Laboratorio de Química Biológica, Instituto Antofagasta, Universidad de Antofagasta, Antofagasta 1270300, Chile. ⁵Laboratorio de Fisiología Experimental, Instituto Antofagasta, Universidad de Antofagasta, Antofagasta 1270300, Chile.

Introducción. Los derivados de naftoquinona, como el 2-(4-hidroxifenil) amino-1,4-naftoquinona (Q7), son moléculas con un alto potencial redox que llevan a la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estos derivados presentan actividad anticancerígena, pero como efecto secundario podrían alterar el metabolismo celular. **Objetivo.** Evaluar el efecto de Q7 sobre la respuesta rítmica vascular (vasomoción) en rata. **Métodos.** Se determinó la producción mitocondrial de ATP y la captación de glucosa en células A7r5 (n=4). Se utilizaron 10 ratas macho Wistar, (4 semanas de edad; 160-190 g), y la vasomoción fue registrada a través de reactividad vascular. También se determinó la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) a través de la auto-oxidación del pirogalol, la peroxidación lipídica a través del ensayo de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS). Se utilizó ANOVA de una o dos vías según corresponda, seguido de test *post-hoc* de Bonferroni. Los experimentos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad Arturo Prat (CEC-17). **Resultados.** El derivado de naftoquinona Q7 (10^{-5} M) significativamente disminuyó ($p < 0,05$) la captación de glucosa y la

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

producción de ATP en células A7r5. La preincubación con Q7 (10^{-6} a 10^{-5} M) en dosis dependiente disminuyó significativamente la amplitud de las contracciones rítmicas de anillos aórticos de rata. Q7 incrementó significativamente ($p < 0,05$) la actividad de la SOD y TBARS. **Conclusión.** La vasomoción en aorta de rata disminuye en presencia de Q7, en parte, por una disminución de la producción de ATP celular, y un aumento del estrés oxidativo inducido en el organismo.

Agradecimientos. Financiado en parte por la Vicerrectoría de Investigación, Innovación y Postgrado de la Universidad Arturo Prat (VRIIP0198-14, VRIIP0006-17).

CP48

González P^{1,2}, Holz A^{1,2}, Varela MJ^{1,2}, Sobrevia L^{3,4,5}, Pardo F^{1,2,3}

Multiparidad y edad como factor de riesgo para sobrepeso y obesidad pre-gestacional en mujeres embarazadas en Hospital San Camilo, San Felipe, Chile entre los años 2015-2017

¹Laboratorio de Investigación en Enfermedades Metabólicas, Centro Interdisciplinario de Investigación en Salud Territorial del Valle de Aconcagua (CIISTe Aconcagua), Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Valparaíso, Chile. ²Escuela de Medicina, Campus San Felipe, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile. ³Laboratorio de Fisiología celular y Molecular (CMPL), Departamento de Obstetricia, División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. ⁴Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla, España. ⁵ University of Queensland Centre for Clinical Research (UQCCR), Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Queensland, Herston, Queensland, Australia.

Introducción. En el último tiempo la obesidad y el sobrepeso (i.e. exceso de peso) en Chile ha ido

en aumento. Tener exceso de peso durante el embarazo puede generar múltiples complicaciones perinatales por lo que es importante determinar cuáles son los posibles factores de riesgo que llevan a esta situación. **Objetivos.** Determinar si la multiparidad es un factor de riesgo para exceso de peso pre-gestacional y describir los rangos de edad en los que se encuentran estas mujeres. **Metodología.** Se presenta a continuación un estudio retrospectivo, cuantitativo y correlacional. Se analizó una base de datos anonimizada transcrita a partir de los registros de Maternidad del Hospital San Camilo, San Felipe, de los años 2015-2017, siendo una muestra de 6002 partos tras la limpieza. Se determinó como variables el estado nutricional inicial, los rangos de edad y la paridad, las cuales fueron analizadas descriptivamente y se determinó la existencia de una diferencia estadística mediante el test de Fisher. **Resultados.** La mayor proporción de mujeres multíparas corresponden a madres con exceso de peso pre-gestacional (67%, OR = 2.09, $p < 0.001$), en donde la mayor proporción es entre los 25 y 29 años (28%). Las mujeres con peso normal son en su mayoría nulíparas (51%) y están en el rango etario de 20-24 años (27%) **Conclusión.** La multiparidad es un factor de riesgo para presentar exceso de peso pre-gestacional en embarazos posteriores, en donde el rango de edad mayoritario se encuentra en plena edad fértil.

Agradecimientos. FONDECYT Regular 1190316.

CP49

Quinteros-Waltemath O¹, Sánchez-Aguilera P¹, Américo-Da-Silva L¹, Aguilera J¹, Estrada M², Barrientos G^{2,3}, Llanos P^{1,3}

Role of ABCA1 on membrane cholesterol content in skeletal muscle of obese mice

¹Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ²Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

³Centro de Estudios Moleculares de la Célula, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Introduction. Obesity and insulin resistance are associated with a state of lipotoxicity, interfering with insulin signal, especially in skeletal muscle, a tissue that captures glucose in postprandial states. Cholesterol has been suggested as a possible regulator of insulin sensitivity. In this context, the ATP-Binding Cassette A1 (ABCA1) protein mediates the removal of cholesterol from the cell and its decrease is associated with an accumulation of cholesterol and impaired insulin sensitivity in skeletal muscle of adult mice. It has been described in other tissues that the expression of ABCA1 is enhanced by pharmacological agonists. However, there no evidence of the effects of these compounds in skeletal muscle from adult obese mice. **Objective.** To evaluate the protein content of ABCA1 and the membrane cholesterol levels of skeletal muscle in obese mice. **Methods.** Male C57BL/6J mice were fed 8 weeks with a high-fat diet (HFD) or a normal-chow diet (NCD). FDB muscle was dissected and incubated with collagenase and mechanically separated until obtaining isolated fibers. The fibers were plated and incubated in DMEM, then were stimulated with 1 μ M T0901317 or vehicle. NCD mice were electroporated with shABCA1-RFP plasmid. Western Blot and Filipin III probe were used to measure protein and membrane cholesterol levels. Values are shown as mean \pm standard deviation. Significance $p > 0.05$. **Results.** HFD-fed mice show decreased ABCA1 and increased membrane cholesterol in skeletal muscle. Interestingly, fibers electroporated with shABCA1-RFP showed an increase of membrane cholesterol content. Conversely, 1 μ M of T0901317 for 24 hours, increased ABCA1 protein content and decreased membrane cholesterol levels in cultured fibers from NCD and HFD fed mice. **Conclusion.** The protein content of ABCA1 modifies the membrane cholesterol levels in isolated fibers of skeletal muscle of obese mice.

Acknowledgements. Dr. Paola Llanos V. FONDECYT 1190406 and REDI 170281.

CP50

Benavides MJ¹, Carrasco-Wong I¹, Hernández C^{2,3}, Moller A⁴, Varas J¹, Riquelme B^{2,3}, Casanello P^{2,3}

Histological features and fatty acid transporters and docosahexaenoic acid receptor expression in terminal villi of placenta from women with pregestational obesity supplemented with docosahexaenoic acid

¹Laboratorio de Ciencias Morfológicas. Centro de Investigaciones Biomédicas, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. ²Departamento de Obstetricia y ³Departamento de Neonatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ⁴Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso.

Introduction. In 2017, 32.4% of Chilean women started pregnancy with obesity. Maternal obesity (MO) is associated with an increase in gestational complications and offspring's health risks. Changes in placental histology and fatty acids transporters (FATs) expression have been reported. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation during pregnancy has shown to reduce metabolic and inflammatory alterations in the mother. However, no report to date has shown histological changes nor expression of FATs in terminal villi of women with MO supplemented with DHA during pregnancy. **Objective.** To evaluate the effect of maternal obesity and supplementation with DHA on placental histological features, expression of FAT/CD36, FABP3, FABP4 and the DHA receptor GPR120 in placental terminal villi. **Methods.** Placentas were collected from MO participating in the MIGHT cohort (NTC02574767), who were supplemented with a normative dose (200 mg/d, MO) or 800 mg/d (MO800) of DHA from week 14 th of pregnancy to delivery. Normal weight (NW) women without supplementation were included as controls. Histological features of

Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

terminal villi were determined in formalin-fixed placental biopsies after staining with H&E (3 sections of 10 subjects per group). Protein expression/location of FAT/CD36 and GPR120 were analyzed by IHC. The mRNA expression of FATs was evaluated by RT-qPCR. **Results.** MO was associated with a decrease in villi syncytial knots and increase in FAT/CD36, FABP3 and FABP4 mRNA expression and FAT/CD36 protein abundance in the syncytiotrophoblast, without changes in villi number, syncytial/endothelium thickness and GPR120 expression. MO supplementation with DHA partially reversed the protein expression of FAT/CD36, however no changes in the mRNA levels were observed, as well as no histological signatures of this intervention. **Conclusion.** Maternal obesity strongly affects placental fatty acid transport systems and placental villi maturation. Supplementation with DHA during pregnancy did not revert the changes induced by maternal obesity.

Acknowledgement. Fondecyt 1171406

CP51

Valladares D¹, Tuñón M¹, Flores M¹, Zbinden-Foncea H¹

NOX2 activity regulates autophagy in an age-dependent manner in human myotubes

¹Laboratorio de Ciencias del Ejercicio y el Movimiento, Escuela de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae.

Introduction. Autophagy is an important process in skeletal muscle since is required for myoblast differentiation, muscle mass maintenance, and muscle adaptation to exercise. In aged skeletal muscle autophagy is diminished and could be related with increases in oxidative stress. In a mouse model of Duchenne muscular dystrophy, inhibition of NOX2-ROS production restored the levels of autophagy in skeletal muscle.

Objective. The aim of this study is to relate NOX2 activity with changes in autophagy levels in human muscle cells. **Methods.** Skeletal muscle

biopsies and primary human skeletal muscle cells were obtained from young (20-25 yrs) and middle aged (45-55 yrs) adults. Muscle cells were incubated with a NOX2 inhibitor, Apocynin (50 μ M), for 16 hours. Both biopsies and cells were analyzed for NOX2 and autophagy markers (LC3, p62) using western blot. Data are shown as mean \pm SD, and were analyzed by ANOVA followed by Fisher's LSD post-hoc test. This study was approved by the ethics committee. **Results.** In skeletal muscle, NOX2 expression increased at middle age, whereas LC3II levels decreased. Moreover, a strong negative correlation was found between NOX2 and LC3II levels. As in muscle biopsy, cells from middle-aged subjects have decreased LC3 II levels compared to young adult cells. A mild decrease in autophagy levels was observed in young muscle cells after apocynin incubation. Importantly, in middle-aged cells LC3II levels were almost restored after apocynin incubation. Finally, 12 weeks of endurance exercise decreased the levels of NOX2 in middle-aged subjects. **Conclusion.** These results propose NOX2 as a new regulator of autophagy levels in skeletal muscle and that exercise could be a physiological approach to increase autophagy levels by decreasing NOX2 activity in aged subjects.

CP52

Grismaldo A^{1,2}, Morales L¹

Platelet derived growth factor: role on cellular mechanisms associated to an endothelial dysfunction model induced by high glucose concentrations

¹Facultad de Ciencias, Departamento de Nutrición y Bioquímica, ²Doctorado en Ciencias Biológicas. Pontificia Universidad Javeriana – Bogotá, Colombia

Introduction. Hyperglycemic condition observed in diabetic patients is one of the main risk factors for the development of cardiovascular diseases. In fact, diabetic patients have 2 to 3 times increased risk of cardiovascular diseases development than sane individuals and 75% of these patients will die



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

because of coronary, peripheral vascular/arterial diseases or stroke, or will have health complications such as ischemic lower limbs. The loss of function of endothelial cells is a common marker for cardiovascular diseases and it is related to high oxygen reactive species (ROS) production, apoptosis and vasoconstrictor phenotype of blood vessels. Therefore, looking for endogenous factors that preserve or improve the endothelial cell function in high glucose conditions have become an interesting field of research. Platelet Derived Growth Factor C (PDGF-C) is a peptide primarily expressed in platelets, macrophages and vascular cells and it acts mainly in a paracrine manner. PDGF-C is able to stimulate angiogenesis and revascularization in ischemic tissues of diabetic mouse models and promote the migration of endothelial progenitor cells and mature endothelial cells to injury sites, however, the molecular mechanisms of its actions have not been described. **Objective.** The aim of this study is to evaluate the effect of PDGF-C on endothelial cells function undergoing high glucose exposure.

Methods & Results. The expression of PDGF receptor alpha in human aortic endothelial cells (HAEC) was evaluated by western blot. HAECs were grown in 5.5 mM of glucose (normal) and 35 mM of glucose (high) and cell viability by MTT and cytosolic and mitochondrial ROS production by flow cytometry, in presence and absence of 50 ng/ml of PDGF-C were evaluated. Colocalization of ROS with mitochondria was evaluated by confocal microscopy and expression of superoxide dismutase (SOD2) was evaluated by western blot. Preliminary obtained results suggest a protector antioxidant effect of PDGF-C on an endothelial cell model exposed to high glucose conditions.

Funding. Pontificia Universidad Javeriana ID Projects: 00007142 – 00007731, Colciencias ID Project: 8306.



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Actividad con la Comunidad.

En el marco de la realización de la XXXIV Reunión Anual de la Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas en Santa Cruz

Tomemos ConCiencia

Conversa con científicos

Depresión y salud mental

Tratamientos convencionales y alternativos

Vacunas

Drogas y fármacos

¿Cuándo?
Lunes 9 de Septiembre
5-7 pm

¿Dónde?
Auditorio
Ilustre Municipalidad de
Santa Cruz

Coordinan:
Carolina Oliva
Trinidad Mariqueo
Mauricio Pinto
www.cienciasfisiologicas.cl

TALCA UNIVERSIDAD CHILE
SANTA CRUZ CONVENTION BUREAU
ILUSTRE MUNICIPALIDAD SANTA CRUZ



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

La Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas es la anfitriona de PANAM Chile 2023 y ya hemos comenzado a trabajar para este proyecto 2023.



PANAM Chile 2023




Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

Síguenos en nuestras redes sociales



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

www.cienciasfisiologicas.cl

 **@cienciasfisiologicas.cl**

 **@SocFisiolChile**

 **@SocFisiolChile**



Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas

¿No eres Socio y quieres incorporarte a la Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas?

Nuestra intención como Sociedad es informar y dar oportunidades a todos quienes lo consideren para así aumentar nuestra diversidad y enriquecer nuestras actividades académicas y de investigación.

Envíanos tu CV y una nota breve de intención a secretariaschcfc@gmail.com

¡Estaremos orgullosos de recibirte en nuestra Sociedad como Socio Titular o Afiliado, para ser un miembro Activo, Permanente y Comprometido!

