

**S5 FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA / PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS**

**COORDINADORES / COORDINATORS:**

Leyanis Rodríguez Vera, PhD / Niurys de Castro Suárez, MSc

Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana (IFAL-UH), La Habana, Cuba

**Contenido**

PO-01: SISTEMA DE FLUJO SEMI-AUTOMÁTICO PARA LA MODELACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD ORAL DE FÁRMACOS / SEMI-AUTOMATIC FLOW SYSTEM TO MODELING THE ORAL BIOAVAILABILITY OF DRUGS .....	78
PO-02: FARMACOMETRÍA EN CUBA: SURGIMIENTO Y PERSPECTIVAS / PHARMACOMETRICS IN CUBA: EMERGENCE AND PERSPECTIVES.....	79
PO-03: TERAPIA COMBINADA DE ANTIRRETROVIRALES Y ANTIOXIDANTES EN PACIENTES CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA / COMBINED THERAPY OF ANTIRETROVIRAL AND ANTIOXIDANTS IN PATIENTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS.....	80
PO-04: INDUCCIÓN REMOTA DE LA RESPUESTA INMUNE CELULAR EN RATONES POR NANOCOCLEATOS MENINGOCÓCCICOS Y NANOPROTEOLIPOSOMAS / REMOTE INDUCTION OF CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN MICE BY ANTI-MENINGOCOCCAL NANOCOCHLEATES AND NANOPROTEOLIPOSOMES .....	81
P-01: APROXIMACIÓN FARMACOMÉTRICA PARA PROPONER UNA ESTRATEGIA DE DOSIFICACIÓN DEL NIMOTUZUMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD AUTOSÓMICA DOMINANTE / PHARMACOMETRIC APPROACH TO SUPPORT A DOSING STRATEGY OF NIMOTUZUMAB IN PATIENTS WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE .....	82
P-02: EVALUACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE UN NUEVO DERIVADO BENZODIAZEPÍNICO / BIOPHARMACEUTICAL ASSESSMENT OF A NEW BENZODIAZEPINE DERIVATIVE.....	83
P-03: FACTOR DE SIMILITUD (f2): ACTUALIDAD Y PERSPECTIVAS EN LA COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN / SIMILARITY FACTOR (f2): UPDATE AND PERSPECTIVES IN THE COMPARISON OF DISSOLVING PROFILES.....	84
P-04: CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO REDOX DE PACIENTES CON LA COINFECCIÓN VIH/TUBERCULOSIS / CHARACTERIZATION OF THE REDOX STATE OF PATIENTS WITH CO-INFECTION HIV/ TUBERCULOSIS.....	85
P-05: CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO REDOX DE PACIENTES CON LA COINFECCIÓN VIH/HEPATITIS C / CHARACTERIZATION OF THE REDOX STATE OF PATIENTS WITH CO-INFECTION HIV/ HEPATITIS C.....	86

	
P-06: EVALUACIÓN DEL FACTOR REUMATOIDE PARA MEDIR ACTIVIDAD Y RESPUESTA TERAPÉUTICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA / EVALUATION OF THE RHEUMATOID FACTOR FOR MEASURING BOTH THERAPEUTIC ACTIVITY AND RESPONSE IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS.....	87
P-07: MARCADORES AUTOINMUNES EN EL PRONÓSTICO TERAPÉUTICO DE PACIENTES CON UVEÍTIS ANTERIOR NO INFECCIOSAS / AUTOIMMUNE MARKERS FOR THE THERAPEUTIC PROGNOSIS OF PATIENTS WITH ANTERIOR NON-INFECTIOUS UVEITIS .....	88
P-08: INFLUENCIA DE LA CALIDAD DE VIDA EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADOS CON NIMOTUZUMAB / INFLUENCE OF THE QUALITY OF LIFE IN THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER TREATED WITH NIMOTUZUMAB .....	89
P-10: DEMOSTRACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL CIGB-814, UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE / SAFETY DEMONSTRATION OF THE CIGB-814, A THERAPEUTIC OPTION FOR PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS .....	90
P-11: SINERGISMO DE LA COMBINACIÓN DEL VENENO DEL ESCORPIÓN R. JUNCEUS CON CITOSTÁTICOS CONVENCIONALES / SYNERGY OF THE COMBINATION OF SCORPION VENOM R. JUNCEUS WITH CONVENTIONAL CYTOSTATICS.....	91
P-13: DERIVADOS FULLERÉNICOS COMO POTENCIALES INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH-I / FULLERENIC DERIVATIVES AS POTENTIAL INHIBITORS OF THE VIH-I PROTEASE .....	92
P-14: EVALUACIÓN CLÍNICO-TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON METOTREXATO: NUEVAS PERSPECTIVAS EN CUBA / CLINICAL-THERAPEUTIC EVALUATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH METOTREXATE .....	93
P-15: POTENCIALIDADES DE LA VACUNA GLYCOVAXGM3 EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO / THE POTENTIALS OF THE GLYCOVAXGM3 VACCINE AGAINST METASTASIC BREAST CANCER.....	94
P-16: RELACIÓN ENTRE COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO Y GRADO DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS CERVICALES / RELATION BETWEEN COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME AND THE LEVEL OF THE CERVICAL SKALY INTRA-EPITHELIAL INJURIES.....	95
P-17: EVALUACIONES CONDUCTUALES EN MODELO PRECLÍNICO DE BEBEDOR SOCIAL DE ETANOL / BEHAVIORAL ASSESSMENT IN A PRECLINICAL MODEL OF ETHANOL SOCIAL DRINKER .....	96

	
P-18: EVALUACIÓN DEL POSIBLE EFECTO IRRITANTE DEL GEL DE CORTEZA DE RIZOPHORA (MANGLE ROJO 75 %) / IRRITANT EFFECT EVALUATION OF A RIZOPHORA BARK GEL (75% RED MANGROVE) .....	97
P-19: FICOCIANOBILINA MODULA CITOCINAS RELACIONADAS CON LA RESPUESTA INMUNE Y GENES DE REMIELINIZACIÓN EN EL CEREBRO DE UN MODELO DE ENCEFALOMIELITIS AUTOINMUNE EXPERIMENTAL / PHYCOCYANOBILIN MODULATES CYTOKINES RELATED WITH IMMUNE RESPONSE AND REMYELINATING GENES IN THE BRAIN OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS MODEL .....	98
P-20: EVIDENCIAS ULTRAESTRUCTURALES APOYAN EL EFECTO REMIELINIZANTE DE LA FICOCIANOBILINA EN LA ISQUEMIA CEREBRAL FOCAL / ULTRASTRUCTURAL EVIDENCE SUPPORT THE REMYENILATING EFFECT OF PHYCOCYANOBILIN IN FOCAL CEREBRAL ISCHEMIA.....	99
P-21: NEMOROSONA, UN DESACOPLADOR MITOCONDRIAL NATURAL, ES UN PROMETEDOR ACTIVADOR DEL GASTO ENERGÉTICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD / NEMOROSONE, A NATURALLY OCCURRING MITOCHONDRIAL UNCOUPLER IS A PROMISING ACTIVATOR OF ENERGY EXPENDITURE FOR THE TREATMENT OF OBESITY .....	100
P-22: ESTUDIO FARMACOMÉTRICO DEL NIMOTUZUMAB EN CÁNCER COLORRECTAL / PHARMACOMETRIC STUDY OF NIMOTUZUMAB IN COLORRECTAL CANCER.....	101
P-26: ESTANDARIZACIÓN DE UN MODELO DE ISQUEMIA CEREBRAL POR ASFIXIA PERINATAL: RESULTADOS PRELIMINARES / STANDARDIZATION OF A CEREBRAL ISCHEMIA MODEL BY PERINATAL ASPHYXIA: PRELIMINARY RESULTS .....	102
P-27: SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE UN PACIENTE CUBANO SOBREVIVIENTE DE ÉBOLA EN EL PERÍODO 2014-2015 / FOLLOWING-UP AND TREATMENT OF A CUBAN PATIENT SURVIVOR OF EBOLA IN THE PERIOD 2014-2015 .....	103
PO-47: EFECTO DE LA EXPOSICIÓN A MODAFINILO EN EL TRANSPORTE DEL GLUTAMATO EN CÉLULAS GLIALES / EFFECT OF THE EXPOSITION TO MODAPHINIL ENTHE TRANSPOT OF GLUTAMATE IN GLIAL CELLS.....	104
PO-48: RAPANONE, UNA BENZOQUINONA NATURAL, INHIBE LA RESPIRACION MITOCONDRIAL E INDUCE LA MUERTE DE LAS CÉLULAS HEPG2 / RAPANONE, A NATURALLY OCCURRING BENZOQUINONE, INHIBITS MITOCHONDRIAL RESPIRATION AND INDUCES HEPG2 CELL DEATH.....	105
PO-49: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE FÁRMACOS METÁLICOS ASOCIADOS A Cu <sup>2+</sup> , Ni <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> , Zn <sup>2+</sup> y Bi <sup>3+</sup> PARA SU USO POTENCIAL EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD / SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF Cu <sup>2+</sup> , Ni <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> , Zn <sup>2+</sup> AND Bi <sup>3+</sup> METALLO-DRUGS WITH POTENTIAL USE FOR OVERWEIGHT TREATMENT .....	106
	

PO-60: NUEVA PROPUESTA SOBRE REQUERIMIENTOS REGULATORIOS PARA ENSAYOS DE BIOEQUIVALENCIA <i>IN VITRO</i> EN CUBA / NEW PROPOSAL ABOUT REGULATORY'S REQUIREMENTS OF BIOEQUIVALENCE ASSAYS <i>IN VITRO</i> IN CUBA .....	107
P-103: UNA NUEVA NANOPARTÍCULA BASADA EN HIERRO INDUCE FERROPTOSIS EN LA LÍNEA CELULAR HT1080 DE FIBROSARCOMA / A NEW IRON-BASED NANOPARTICLE INDUCED FERROPTOSIS IN HT1080 FIBROSARCOMA CELL LINE .....	108
P-104: NEMOROSOMA, UNA BENZOFENONA ISOPRENILADA, PREVIENE LA MUERTE CELULAR FERROPTÓTICA EN NEURONAS HIPOCAMPALES HT22 / NEMOROSONE, AN ISOPRENYLATED BENZOPHENONE, PREVENTED FERROPTOTIC CELL DEATH IN HT22 HIPPOCAMPAL NEURONS .....	109
P-105: MECANISMO ANTIOXIDANTE DE LA GOSSYPITRINA, UN POLIFENOL NATURAL CON CAPACIDAD DE UNIÓN A HIERRO Y ACTIVIDAD SECUESTRADORA DE RADICALES / ANTIOXIDANT MECHANISM OF GOSSYPITRIN, A NATURALLY OCCURRING POLYPHENOL WITH IRON COMPLEXING AND RADICAL SCAVENGING ACTIVITIES.....	110
P-106: GSH Y $\gamma$ -GLUTAMIL TRANSFERASA: MARCADORES DE LA RESPUESTA CLÍNICA AL OZONO MÉDICO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE / GSH and $\gamma$ -GLUTAMYL TRANSFERASE: MARKERS OF THE CLINICAL RESPONSE TO MEDICAL OZONE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS .....	111

PO-01: SISTEMA DE FLUJO SEMI-AUTOMÁTICO PARA LA MODELACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD ORAL DE FÁRMACOS / SEMI-AUTOMATIC FLOW SYSTEM TO MODELING THE ORAL BIOAVAILABILITY OF DRUGS

Miguel Ángel Cabrera Pérez<sup>1,2</sup>, Gabriela Falcón Cano<sup>1</sup>, Christopher Molina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Bioactivos Químicos (CBQ), Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas, Carretera a Camajuaní km 5<sup>1/2</sup>, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. E-mail: [macabreraster@gmail.com](mailto:macabreraster@gmail.com). <sup>2</sup>Universidad Miguel Hernández de Elche, Carretera Alicante-Valencia, N 332, s/n. CP.03550, Sant Joan d'Alacant, Alicante, España. <sup>3</sup>PIKAÏROS, S.A., 5, rue de la MAYMIE 31650, Saint Orens de Gameville, FRANCIA

**Introducción:** A pesar del progreso significativo en el cribado experimental de alto rendimiento de propiedades ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción), el modelado *in silico* sigue siendo indispensable en el descubrimiento de fármacos, ya que puede guiarnos en la selección de nuevos candidatos antes de realizar los costosos ensayos preclínicos y clínicos. La biodisponibilidad oral en humanos (F) es particularmente importante pero extremadamente difícil de predecir. En la presente investigación nos propusimos desarrollar y validar un modelo de aprendizaje semiautomático, basado en flujos de trabajo creados con la plataforma KNIME, para la predicción de la biodisponibilidad oral de fármacos. **Materiales y Métodos:** Se colectó una base de datos de más de 1000 compuestos; se compararon diversos métodos de clasificación (árboles de decisión, ensamblado de árboles, bosques aleatorios, máquinas de soporte vectorial, redes neuronales, etc) y se aplicó el "modelo consenso" por voto mayoritario. Para el desarrollo de los modelos se utilizó la plataforma KNIME. **Resultados:** La clasificación final de la serie de predicción y la serie de validación externa fue superior al 75%, resultados muy superiores a los alcanzados con otros modelos publicados. El flujo de trabajo implementado es una primera aproximación a la clasificación semiautomática de la F y estará a disposición de la comunidad quimioinformática para su mejora y futura aplicación. **Conclusiones:** Los resultados alcanzados sugieren claramente que el modelo consenso desarrollado para la clasificación de la F pudiera ser muy útil en la predicción de esta propiedad en las etapas iniciales de descubrimiento y desarrollo de fármacos.

PO-02: FARMACOMETRÍA EN CUBA: SURGIMIENTO Y PERSPECTIVAS / PHARMACOMETRICS IN CUBA: EMERGENCE AND PERSPECTIVES

Leyanis Rodríguez-Vera<sup>1</sup>, Gledys Reynaldo Fernández<sup>1</sup>, Niurys de Castro Suarez<sup>1</sup>, Karine Elena Rodríguez Fernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba. E-mail: [leyanis@ifal.uh.cu](mailto:leyanis@ifal.uh.cu). <sup>2</sup>Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, La Habana, Cuba

La **Farmacometría** es la **Ciencia de la Farmacología Cuantitativa**, que involucra el desarrollo y la aplicación de la matemática y de los métodos estadísticos para (a) caracterizar, entender y predecir el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los fármacos, (b) cuantificar la incertidumbre asociada a ese comportamiento, y (c) racionalizar la toma de decisiones en el proceso de desarrollo de los fármacos y en la farmacoterapia. En la última década, los estudios farmacométricos han emergido con mucha fuerza para la optimización de la terapia individualizada y en el ámbito regulador, por su valor predictivo, que contribuye notablemente a la toma de decisiones de relevancia dentro del desarrollo de un proyecto I + D de un nuevo producto, influyendo notablemente en el éxito durante el proceso de aprobación de solicitud de registro y posterior autorización de comercialización. El presente trabajo realiza una actualización de esta temática a nivel internacional y su surgimiento en Cuba. Se abordan los estudios farmacométricos de productos biotecnológicos (nimotuzumab, EPOhr pegiladas) desarrollados en el país, que se han podido implementar a partir de proyectos integradores entre el Instituto de Farmacia y Alimentos, el Centro de Inmunología Molecular y Universidades de España y México. Esta experiencia ha permitido establecer una plataforma metodológica para caracterizar la relación Farmacocinética/Farmacodinámica con enfoque poblacional de estos productos y crea una pauta para seguir desarrollando esta ciencia en nuestro país, desde la academia hasta el marco regulatorio.

PO-03: TERAPIA COMBINADA DE ANTIRRETROVIRALES Y ANTIOXIDANTES EN PACIENTES CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA / COMBINED THERAPY OF ANTIRETROVIRAL AND ANTIOXIDANTS IN PATIENTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

**Lizette Gil del Valle**<sup>1</sup>, Rosario Gravier Hernández<sup>1</sup>, Angelica Reyes<sup>1</sup>, Mayelín Leal<sup>1</sup>, Jorge Campos Díaz<sup>1</sup>, Milena Duque Vizcaino <sup>1</sup>, Yusimit Bermúdez Alfonso<sup>1</sup>, Sirley Gonzalez<sup>2</sup>, Iliana Filgueira<sup>2</sup>, Zuleika Casamayor<sup>2</sup>, Magnolia Lezcay Rizo<sup>1</sup>, Teresa Rosell Guerra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, La Habana, Cuba. Email: [lgil@ipk.sld.cu](mailto:lgil@ipk.sld.cu). <sup>2</sup>LABIOFAM, La Habana, Cuba

**Introducción:** En la infección por el virus de inmunodeficiencia humana y con la terapia antirretroviral se produce estrés oxidativo. Este evento molecular es mayor en el diagnóstico tardío y condiciona el uso de antioxidantes con la terapia antirretroviral. **Materiales y Métodos:** Se realizó un protocolo de suplementación de 50 casos de diagnóstico tardío de Virus de la Inmunodeficiencia Humana con prescripción de la terapia antirretroviral combinado con tabletas de Spirulina® (400 mg) o Vimang® (300 mg/mL) tres veces al día. La evaluación inicial y final de los pacientes incluyó la realización de pruebas de laboratorio hemoquímicas y hematológicas, conteo absoluto de linfocitos T-CD4+, carga viral, y siete indicadores de balance redox plasmáticos. Los valores de las variables finales e iniciales fueron comparados entre sí y con los grupos supuestamente sano y de diagnóstico tardío histórico. Las reacciones adversas fueron observadas. **Resultados:** La efectividad de la terapia antirretroviral fue del 78% y no se observaron diferencias significativas en las variables hematológicas y hemoquímicas ( $p > 0.05$ ) en el grupo tratado con Spirulina® o Vimang® y la terapia antirretroviral al inicio y a los seis meses del estudio. Se encontró diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en malonildialdehído, productos avanzados de la oxidación de proteínas, potencial de peroxidación, glutatión reducido e hidroperóxidos en ambos grupos con antioxidantes al final del estudio con respecto al valor inicial y respecto al grupo histórico. **Conclusiones:** Los efectos beneficiosos de la Spirulina® o Vimang® fueron demostrados con supervivencia del 85% en los pacientes con diagnóstico tardío en relación al grupo histórico, sin influencia tóxica ni interacción medicamentosa durante el estudio.

**PO-04: INDUCCIÓN REMOTA DE LA RESPUESTA INMUNE CELULAR EN RATONES POR NANOCOCLEATOS MENINGOCÓCCICOS Y NANOPROTEOLIPOSOMAS / REMOTE INDUCTION OF CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN MICE BY ANTI-MENINGOCOCCAL NANOCOCHLEATES AND NANOPROTEOLIPOSOMES**

**Beatriz Tamargo Santos**<sup>1</sup>, Catherine Fleitas Pérez<sup>2</sup>, Juan F. Infante Bourzac<sup>3</sup>, Yanet Márquez Nápoles<sup>4</sup>, Wendy Ramírez González<sup>5</sup>, Virgilio Bourg<sup>5</sup> y cols.

<sup>1</sup>Latin American School of Medical Sciences (ELACM), Havana, Cuba. E-mail: [beatrizts@elacm.sld.cu](mailto:beatrizts@elacm.sld.cu). <sup>2</sup>Institute of Pharmacy and Food, University of Havana, Cuba. <sup>3</sup>Finlay Institute for Vaccines, Havana, Cuba. <sup>4</sup>National Center for Biologicals, Mayabeque, Cuba.

**Introduction:** New adjuvant formulations, based on proteoliposomes and cochleates, without Al(OH)<sub>3</sub> adjuvant, were evaluated regarding their ability to generate Th1 immune response through a Delayed Type Hypersensitivity Test, at the mouse model, by using a *Neisseria meningitidis* B protein complex as antigen. **Materials and Methods:** The formulations were administered by intramuscular (IM) (2 inoculations at baseline and after 14 days) and intranasal (IN) (3 inoculations at 7 days) immunization pathways. **Results:** All IM immunized groups were able to induce similar response to these formulations as well as to VA-MENGOC-BC® vaccine containing Al(OH)<sub>3</sub> adjuvant (used as positive control of the trial). In all groups, the induced inflammation (IP) rate was statistically higher than in the negative control group (CN) (p<0.05). Immunogenicity, measured by HSR and CD4+ lymphocyte increase was equivalent to the control vaccine and most important, granuloma reactivity at the site of injection was eliminated, fact demonstrated by histological study. All groups of animals immunized by IN route showed HSR reactions and statistically significant differences with respect to the CN group. However, IP values were lower, with statistical differences (p<0.05) for the same adjuvant formulation IM administered, except the AIF2-nanocochleate formulation that generated statistically similar induction (p>0.05) by both immunization pathways, suggesting it to be the best candidate for the next IN trial. **Conclusions:** Proteoliposome and cochleate formulations tested were able to mount potent Th-1 immune response, equivalent to the original vaccine formulation, with the advantage of less reactivity in the site of the injection, caused by the toxicity of Al(OH)<sub>3</sub> adjuvant gel.

**P-01: APROXIMACIÓN FARMACOMÉTRICA PARA PROPONER UNA ESTRATEGIA DE DOSIFICACIÓN DEL NIMOTUZUMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD AUTOSÓMICA DOMINANTE / PHARMACOMETRIC APPROACH TO SUPPORT A DOSING STRATEGY OF NIMOTUZUMAB IN PATIENTS WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE**

Niurys de Castro Suárez<sup>1</sup>, Mirjam N. Trame<sup>2</sup>, Mayra Ramos Suzarte<sup>3</sup>, José M. Davalos<sup>4</sup>, Raymed Bacallao<sup>4</sup>, Leyanis Rodríguez Vera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Institute of Pharmacy and Food, University of Havana, Cuba. E-mail: [niurys@ifal.uh.cu](mailto:niurys@ifal.uh.cu). <sup>2</sup>Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., Cambridge, USA. <sup>3</sup>Center of Molecular Immunology, Havana, Cuba. <sup>4</sup>National Institute of Nephrology, Havana, Cuba.

**Introduction:** Nimotuzumab is a humanized monoclonal antibody targeted to the extracellular domain of human epidermal growth factor receptor. **Objectives:** To develop a population pharmacokinetics (PopPK) model for nimotuzumab as well as to identify demographic, biochemical and clinical predictive factors of the pharmacokinetics (PK) variability. **Materials and Methods:** A Phase I, single center, and non-controlled open clinical study was carried out in patients with polycystic kidney disease. Five patients were enrolled at each of the following fixed dose levels: 50, 100, 200 and 400 mg. Blood samples were drawn during 28 days for PK assessments. PopPK analysis of 480 concentration-time data from 20 patients was performed using nlmixr and RStudio. A previously developed model for nimotuzumab in breast cancer patients was used as a starting point (Rodríguez et al., 2015). The Stochastic Approximation Expectation-Maximization (SAEM) algorithm was used throughout the modelling process. Interindividual variability was modelled assuming a lognormal distribution, and was associated with steady-state rate constant (K<sub>ss</sub>). The unexplained residual variability was best described with an additive residual error model. **Results:** Quasi Steady State approximation of the full Target Mediated Drug Disposition model best described the concentration-time profiles. The model was able to describe the effect of the mAb–target binding, and target and mAb–target complex turnovers on nimotuzumab PK. The final model parameter estimates were assessment. Exploratory covariate analysis indicated potential covariate impact on key parameters in the model. **Conclusions:** The developed PopPK model can be used to guide the dose selection for nimotuzumab during routine clinical practice in patients with polycystic kidney disease.

**Reference:**

Rodríguez L, Ramos M, Fernández E, Soriano J, Peraire C, Castañeda G, Jacobo CO, de Castro N, Colom H. Semi-mechanistic model to characterize non-linear pharmacokinetic of Nimotuzumab in patients with advanced breast cancer. *J Clin Pharmacol* 2015; 55(8): 888-898.

**P-02: EVALUACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE UN NUEVO DERIVADO BENZODIAZEPÍNICO /  
BIOPHARMACEUTICAL ASSESSMENT OF A NEW BENZODIAZEPINE DERIVATIVE**

**Claudia Beatriz Miranda Pérez de Alejo**<sup>1</sup>, Isabel González-Álvarez<sup>2</sup>, Marta González-Álvarez<sup>2</sup>, Paula Pomares Agullo<sup>2</sup>, Yaidel Quiñones García<sup>1</sup>, Miguel Ángel Cabrera Pérez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Bioactivos Químicos (CBQ), Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas, Carretera a Camajuaní km 5<sup>1/2</sup>, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. E-mail: [cmiranda@uclv.cu](mailto:cmiranda@uclv.cu). <sup>2</sup>Universidad Miguel Hernández de Elche, Carretera Alicante-Valencia, N 332, s/n. CP.03550, Sant Joan d'Alacant, Alicante, España

**Introducción:** Las benzodiazepinas son medicamentos psicotrópicos que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central, con efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, amnésicos y miorrelajantes. Pueden presentar diferencias en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, las cuales han sido la base de su variada aplicación terapéutica. El JM-20 (3-etoxicarbonil-2-metil-4-(2-nitrofenil)-4,11-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,5] benzodiazepina) es un nuevo derivado benzodiazepínico con potente efecto antiisquémico en ratas, además de reconocidos mecanismos neuroprotectores en diferentes modelos de isquemia cerebral. **Materiales y Métodos:** En el presente trabajo se realizó una caracterización biofarmacéutica del JM-20 determinándose experimentalmente la solubilidad a diferentes pH (1.2, 4.5, 6.8 y 7.4) mediante el método de Shake-Flask, la permeabilidad intestinal mediante el método de Doluisio, la permeabilidad en líneas celulares de riñón de perro (MDCK), el coeficiente de partición y de distribución (Log P y Log D), así como la constante de ionización (pKa). Finalmente se clasificó el fármaco según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). **Resultados:** Los resultados muestran que el JM-20 es un fármaco de alta permeabilidad avalado por los dos modelos empleados en el estudio y baja solubilidad, alcanzando una mayor solubilidad a pH 4.5. **Conclusiones:** El JM-20 pertenece a la Clase II del SCB, lo cual sugiere que se deben desarrollar estrategias tecnológicas que aumenten su solubilidad para formulaciones de administración oral.

**P-03: FACTOR DE SIMILITUD (f2): ACTUALIDAD Y PERSPECTIVAS EN LA COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN / SIMILARITY FACTOR (f2): UPDATE AND PERSPECTIVES IN THE COMPARISON OF DISSOLVING PROFILES**

**Yaidel Quiñones García**, Claudia Beatriz Miranda Pérez de Alejo, Miguel Ángel Cabrera Pérez

Centro de Bioactivos Químicos (CBQ), Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas, Carretera a Camajuaní km 5<sup>1/2</sup>, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. E-mail: [yaidelq@uclv.edu.cu](mailto:yaidelq@uclv.edu.cu)

**Introducción:** Los estudios de disolución desempeñan un importante papel en la evaluación de medicamentos, además de ser un ensayo de garantía de calidad, se emplea para la caracterización de productos y la predicción del comportamiento *in vivo*. En determinadas circunstancias, la evaluación de la bioequivalencia de la formulación *in vivo* puede sustituirse por comparaciones de perfiles de disolución *in vitro*. Moore y Flanner desarrollaron un método matemático para comparar perfiles de disolución utilizando dos factores, f1 y f2. **Materiales y métodos:** En este trabajo se realizó una revisión de las guías internacionales (FDA, OMS y EMA) con el objetivo de proporcionar una descripción de la utilización del parámetro f2 para justificar la similitud de la disolución de una forma farmacéutica y brindar una visión de los métodos disponibles para las comparaciones de perfiles de disolución, así como softwares para su cálculo y las perspectivas de su utilización en formulaciones de liberación modificada. **Resultados:** El factor de similitud (f2) se ha utilizado para asegurar la igualdad de productos bajo la FDA, OMS, guía europea y otras agencias. Cuando el método es altamente variable, la prueba f2 no es aplicable. Los métodos exigidos por las agencias para probar la similitud en los perfiles de disolución cuando se observa alta variabilidad son el bootstrapping f2 y el Mahalanobis Distance Test (MDT). **Conclusiones:** El parámetro f2 continúa siendo relevante para la comparación de perfiles de disolución dentro del ámbito regulatorio internacional.



**P-05: CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO REDOX DE PACIENTES CON LA COINFECCIÓN VIH/HEPATITIS C / CHARACTERIZATION OF THE REDOX STATE OF PATIENTS WITH CO-INFECTION HIV/ HEPATITIS C**

**Gravier R**<sup>1</sup>, Gil L<sup>1</sup>, Valdés L<sup>1</sup>, Hernández N<sup>2</sup>, Bermúdez Y<sup>1</sup>, Hernández MC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, La Habana, Cuba. E-mail: [rosariog@ipk.sld.cu](mailto:rosariog@ipk.sld.cu). <sup>2</sup>Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, Cuba.

**Introducción:** Las hepatitis virales influyen en la evolución de la infección por el VIH, y una de las frecuentes es la causada por el virus de la hepatitis C (VHC). La coinfección VIH/VHC es una problemática reemergente. El estado fisiopatológico de carácter inflamatorio, con activación de neutrófilos circulantes, presente en diferentes hepatopatías entre las que se encuentra la hepatitis C, ha sido relacionado con el incremento de la producción de especies reactivas del oxígeno. Con el objetivo de caracterizar el estado redox de los pacientes con la coinfección VIH/VHC se realizó un estudio de casos y controles. **Materiales y Métodos:** Se estudiaron 105 individuos divididos en tres grupos (individuos supuestamente sanos, pacientes VIH pacientes con la coinfección VIH/VHC). Todos los pacientes VIH consumían terapia antirretroviral, los coinfectados además consumían terapia anti-VHC. Se determinaron los indicadores redox relacionados con daño oxidativo (Malonildialdehído, Productos avanzados de la oxidación de proteínas, Hidroperóxidos) y capacidad antioxidante (Glutación, Potencial de peroxidación, Superóxido dismutasa y Catalasa), los marcadores de progresión (carga viral del VIH y linfocitos T CD4+) y los parámetros hemoquímicos y hematológicos. **Resultados:** Se observaron valores significativamente mayores ( $p < 0,05$ ) de carga viral en los pacientes coinfectados cuando se compararon con los de los pacientes VIH/sida. Los indicadores fosfatasa alcalina, transaminasas, gamma-glutamil transferasa, hidroperóxidos y productos avanzados de la oxidación a proteínas estaban significativamente elevados ( $p < 0,05$ ) en los pacientes coinfectados. **Conclusión:** La coinfección VIH/VHC repercute negativamente en la infección VIH, afectando la función hepática de estos pacientes exacerbando las alteraciones en el metabolismo redox.

**P-06: EVALUACIÓN DEL FACTOR REUMATOIDE PARA MEDIR ACTIVIDAD Y RESPUESTA TERAPÉUTICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA / EVALUATION OF THE RHEUMATOID FACTOR FOR MEASURING BOTH THERAPEUTIC ACTIVITY AND RESPONSE IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS**

**Maite Martiatu Hendrich**<sup>1</sup>, Goitybell Martínez Téllez<sup>1</sup>, Vicky Sánchez Rodríguez<sup>1</sup>, Jorge Alexis Gómez Morejón<sup>2</sup>, Dinorah Prada Hernández<sup>2</sup>, Minerva Mataran Valdés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba. E-mail: [maite@cngen.sld.cu](mailto:maite@cngen.sld.cu). <sup>2</sup>Instituto Nacional de Reumatología, La Habana, Cuba

**Introducción:** La Artritis Reumatoide (AR) es la principal enfermedad músculo esquelética capaz de producir un grado importante de incapacidad funcional. En este trabajo se evaluó la utilidad del factor reumatoideo (FR) para medir la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con metotrexato en pacientes con AR temprana. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio analítico observacional y longitudinal de cohorte prospectivo. Se estudiaron 60 pacientes con AR temprana sin tratamiento, estos se reevaluaron a los tres y seis meses de tratamiento. El FR se determinó mediante ensayo inmunoenzimático. **Resultados:** A los tres meses, 6 pacientes alcanzaron la remisión y a los seis meses, 12. El índice de actividad de la enfermedad basado en el conteo de 28 articulaciones (DAS28) y la eritrosedimentación disminuyeron a los tres y seis meses de tratamiento. A los seis meses, la mayor proporción de pacientes (63,3%) tuvieron respuesta al tratamiento. El FR se asoció ( $p=0,0030$  y  $p=0,0009$ ) y correlacionó ( $p=0,0276$  y  $p=0,0048$ ) con el DAS28 elevado a los tres y seis meses de tratamiento. Los pacientes seropositivos para el FR al inicio del estudio tuvieron mayor riesgo de tener actividad clínica moderada o elevada a los tres (Riesgo=0,94) y seis meses de tratamiento (Riesgo=0,80) y un mayor riesgo de no responder al tratamiento a los tres (Riesgo=0,71) y seis meses de tratamiento (Riesgo=0,57). **Conclusiones:** Los resultados de esta investigación contribuyen a demostrar la importancia de la determinación del FR en pacientes con AR, el cual es un complemento útil en la evaluación de la eficacia al tratamiento.

**P-07: MARCADORES AUTOINMUNES EN EL PRONÓSTICO TERAPÉUTICO DE PACIENTES CON UVEÍTIS ANTERIOR NO INFECCIOSAS / AUTOIMMUNE MARKERS FOR THE THERAPEUTIC PROGNOSIS OF PATIENTS WITH ANTERIOR NON-INFECTIOUS UVEITIS**

**Minerva Matarán Valdés**<sup>1</sup>, Bárbara Torres Rives<sup>1</sup>, Goitybell Martínez Téllez<sup>1</sup>, Maite Martiatu Hendrich<sup>1</sup>, Gisell Gámez Torres<sup>1</sup>, Isabel Frutos Ambou<sup>2</sup>, Lisis Osorio Illas<sup>2</sup>, Deysi Vilche Lescaille<sup>2</sup>, Evelyn Hernández Reyes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba. E-mail: [mmataran@cngen.sld.cu](mailto:mmataran@cngen.sld.cu). <sup>2</sup>Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”, La Habana, Cuba

**Introducción:** Las uveítis son un grupo de enfermedades inflamatorias oculares que afectan severamente la visión e incluyen múltiples entidades clínicas. El tratamiento de las uveítis va dirigido al control y prevención de la inflamación ocular, tratar las complicaciones, preservar y restaurar la visión, así como mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Dentro de las causas de esta enfermedad se encuentran enfermedades sistémicas como las autoinmunes. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la influencia de marcadores autoinmunes en el pronóstico terapéutico de pacientes con uveítis anterior no infecciosa. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional prospectivo que incluyó 141 pacientes con uveítis anterior no infecciosa en el período de 2014 a 2018 procedentes del instituto cubano de oftalmología. Se determinaron los marcadores autoinmunes como: anticuerpos anticelulares, anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos, inmunocomplejos circulantes y anticuerpos antifosfolípidos. Las variables clínicas oftalmológicas analizadas fueron la agudeza visual, complicaciones y número de episodios. Los grupos farmacológicos utilizados fueron: los glucocorticoides con diferentes vías de administración (tópico, oral, periocular) y los inmunosupresores. **Resultados:** La presencia de anticuerpos anticelulares constituyó un mayor riesgo para el uso de glucocorticoide por vía periocular que para el uso de glucocorticoide por vía oral o tópica (riesgo relativo=2,86; p=0,0403). La presencia de anticuerpos anticelulares también representó un mayor riesgo para el uso de glucocorticoides periocular que para el uso de inmunosupresores (riesgo relativo=2,61; p=0,0246). **Conclusiones:** La determinación de anticuerpos anticelulares es una variable útil para predecir el pronóstico terapéutico de los pacientes con uveítis anterior no infecciosa.

**P-08: INFLUENCIA DE LA CALIDAD DE VIDA EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADOS CON NIMOTUZUMAB / INFLUENCE OF THE QUALITY OF LIFE IN THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER TREATED WITH NIMOTUZUMAB**

**Carmen Elena Viada González**, Mabel Álvarez, Aliuska Frías, Lázara García, Mayelín Troche, Liana Martínez, Bárbara Wilkinson, Joaquín González, Iraida Caballero, Tania Crombet

Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba. E-mail: [carmen@cim.sld.cu](mailto:carmen@cim.sld.cu)

**Introducción:** El Centro de Inmunología Molecular (CIM) se ha dedicado a la introducción de nuevos productos para el tratamiento del cáncer. Se evaluó la influencia de la calidad de vida en la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata tratados con nimotuzumab. **Materiales y Métodos:** Se utilizaron los datos de 88 pacientes: 36 del Fase II y 52 del Fase III. Se compararon las curvas de Kaplan-Meier por la prueba log-rank. Se consideró buena calidad de vida por encima del percentil 50% y baja calidad de vida en caso contrario. **Resultados:** Se estimó la mediana de los tratados con buena calidad de vida (14,32 meses) y con baja calidad de vida (12,38 meses). Por otro lado, se estimó la mediana de los controles con buena calidad de vida (13,79 meses) y con baja calidad de vida (19,6 meses). Se estimó la mediana a los 3 meses de los que tenían buena calidad de vida (25,6 meses) y con baja calidad de vida (12 meses), con  $p=0,001$ . Además, se estimó la mediana a los 6 meses y no se alcanzó para los de buena calidad de vida, los otros tuvieron una mediana de 12 meses y la diferencia fue significativa  $p=0,014$ . **Conclusiones:** Se mostró que los pacientes tratados con buena calidad de vida tienen mejor supervivencia que los de baja calidad de vida. La calidad de vida a los 3 y a los 6 meses resultó ser subrogada de la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata tratados con nimotuzumab.

**P-10: DEMOSTRACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL CIGB-814, UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE / SAFETY DEMONSTRATION OF THE CIGB-814, A THERAPEUTIC OPTION FOR PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

**Dania Bacardí Fernández**, Karelía Cosme Díaz, Julio Ancizar Fragoso, José Suárez Alba, Alexander Hernández, María del Carmen Domínguez

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Ave. 31 entre 158 y 190, Cubanacán, Playa, P.O. 6162 o 6996, 10600, La Habana, Cuba. E-mail: [danialbacardi@cigb.edu.cu](mailto:danialbacardi@cigb.edu.cu).

**Introduction:** The CIGB-814 is a novel therapeutic candidate for patients with rheumatoid arthritis based in modifies altered peptide ligand (APL). This work describes the complete preclinical program to demonstrate CIGB-814's safety established in non-clinical studies which have been designed according to EMA/ICH Guidelines. **Material and Methods:** The program included assessment of Acute Toxicity in Lewis rats, repeated dose toxicity from 1 to 3 months in SD rats and Beagles dogs, besides local tolerance in Lewis rats, through subcutaneous route with dose levels between the therapeutic dose (from 72 µg/kg to 4.5 mg/kg) and 360 times up. **Results:** The results showed no signs of toxicity observed at any dose in rats. In the repeated-dose toxicity studies by subcutaneous injections using CIGB-814 in Beagles dogs, the test substance was clinically well tolerated at all dose levels. At the high dose (4,5 mg/kg), male animals showed increases in Cholesterol, Total Protein and Calcium, with total reversion of these effects. Histopathological evaluation of CIGB-814 produced renal nephrocalcinosis and increase of relative weight of kidneys, in relation to dose levels studied. It is important to note that the highest incidence of this event occurs in group IV treated with 4,5 mg/kg, which corresponds to 68 times the DT in humans considering the calculated Equivalent dose in human. **Conclusions:** The results allowed us to conclude that CIGB-814 cause nephrocalcinosis as exaggerated effects of the action mechanism of this candidate. The Low adverse effect levels determined was 0,9 mg/Kg. Therapy with CIGB-814 should be safe for patients and increase their quality of life.

P-11: SINERGISMO DE LA COMBINACIÓN DEL VENENO DEL ESCORPIÓN *R. JUNCEUS* CON CITOSTÁTICOS CONVENCIONALES / SYNERGY OF THE COMBINATION OF SCORPION VENOM *R. JUNCEUS* WITH CONVENTIONAL CYTOSTATICS

Arianna Yglesias Rivera<sup>1</sup>, Ana Mary Sánchez Mamposo<sup>2</sup>, Alexis Díaz García<sup>1</sup>, Hermis Rodríguez Sánchez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>LABIOFAM, Avenida Independencia Km 16 ½, Boyeros, La Habana, Cuba. E-mail: [ariannay@ipk.sld.cu](mailto:ariannay@ipk.sld.cu). <sup>2</sup>Facultad de Biología, Universidad de La Habana, Calle 25 e/ I y J No. 455, Vedado, La Habana, Cuba. <sup>3</sup>Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, Autopista Novia Del Mediodía Km 6 ½, La Lisa, La Habana, Cuba

**Introducción:** El veneno del escorpión endémico de Cuba, *Rhopalurus junceus* (*R. junceus*), disminuye la viabilidad de las células tumorales de origen epitelial y no tiene efecto citotóxico sobre células normales. Sin embargo, se desconoce el tipo de muerte celular inducido por la combinación de este veneno de escorpión con citostáticos convencionales. El objetivo de nuestro trabajo es determinar la potencialidad del veneno del escorpión *R. junceus* de incrementar el efecto citotóxico de los citostáticos convencionales sobre células tumorales. **Materiales y Métodos:** Las células tumorales de colon murino CT26, se trataron simultáneamente a una razón constante de concentraciones iguales o inferiores a la concentración inhibitoria media (CI<sub>50</sub>) del veneno del escorpión *R. junceus* y de los citostáticos doxorubicina y cisplatino, respectivamente. La viabilidad celular se determinó por el ensayo de MTT, transcurrido 72 horas de incubación y el porcentaje de células apoptóticas se determinó mediante el marcaje de AnexinaV/PI después de 24 h de combinación con la CI<sub>50</sub>. El índice de combinación y de reducción de la dosis se determinó mediante Compusyn. **Resultados:** La combinación del veneno con cisplatino y doxorubicina reduce significativamente la viabilidad de la línea tumoral CT26, en comparación con los tratamientos individuales. El tipo de interacción farmacológica de dicha combinación es sinérgica a altas concentraciones. Además, el tratamiento combinado incrementa el porcentaje de células en apoptosis tardía en comparación con los tratamientos individuales. **Conclusión:** El veneno de escorpión *R. junceus* en combinación con doxorubicina y cisplatino incrementa la citotoxicidad de estos agentes quimioterapéuticos sobre células de tumor colorrectal.



**P-13: DERIVADOS FULLERÉNICOS COMO POTENCIALES INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH-I / FULLERENIC DERIVATIVES AS POTENTIAL INHIBITORS OF THE VIH-I PROTEASE**

**Reinier Lemos García**<sup>1</sup>, Orlando Ortiz Rodríguez<sup>1</sup>, Elena Moreno Castillo<sup>2</sup>, Blanca Idelmis Tolón Murgía<sup>3</sup>, Margarita Suárez Navarro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la Habana, 10400-La Habana, Cuba. E-mail: [reylemos81@gmail.com](mailto:reylemos81@gmail.com). <sup>2</sup>Centro de Estudios de Productos Naturales, Facultad de Química, Universidad de la Habana, 10400-La Habana, Cuba. <sup>3</sup>Instituto Finlay de Vacunas, La Habana, Cuba.

**Introducción:** El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ocasionado por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es considerado una enfermedad que afecta a millones de personas a escala global. En las terapias anti-VIH-1 la proteasa del virus continúa siendo la diana molecular más estudiada. Se han reportados derivados de fullerenos y esteroides como inhibidores del ciclo reproductivo del VIH-1 en la literatura. **Materiales y Métodos:** En este trabajo se utilizó el método *in silico* acoplamiento molecular con el programa Autodock Vina para identificar potenciales inhibidores de la proteasa del VIH-1. **Resultados:** Los modelos generados sugieren que los híbridos presentan una alta afinidad por el sitio activo de la proteasa con valores de energía de unión en el orden de -10 a -12 kcal/mol. Las simulaciones de acoplamiento molecular nos permitieron seleccionar compuestos líderes para su síntesis química. Los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante el empleo de técnicas espectroscópicas RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y espectrometría de masas. **Conclusiones:** En este trabajo se reporta la obtención de estructuras privilegiadas de nuevos híbridos del tipo carbohidrato-esteroide-metano[60]fullerenos a partir de la reacción entre malonatos convenientemente funcionalizados con el C<sub>60</sub>.



**P-14: EVALUACIÓN CLÍNICO-TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON METOTREXATO: NUEVAS PERSPECTIVAS EN CUBA / CLINICAL-THERAPEUTIC EVALUATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH METOTREXATE**

**Goitybell Martínez Téllez**<sup>1</sup>, Bárbara Torres Rives<sup>1</sup>, Jorge Alexis Gómez Morejón<sup>2</sup>, Hilda Elisa Pérez Garay<sup>3</sup>, Maité Martiatu Hendrich<sup>1</sup>, Vicky Sánchez Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba. E-mail: [goity@infomed.sld.cu](mailto:goity@infomed.sld.cu). <sup>2</sup>Centro de Reumatología, La Habana, Cuba. <sup>3</sup>Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba

**Introducción:** La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica y autoinmune, que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que reconocen antígenos citrulinados. El objetivo de este trabajo fue evaluar la utilidad de un inmunoensayo enzimático con un péptido novedoso del fibrinógeno citrulinado, para la evaluación clínico terapéutica de pacientes con artritis reumatoide en Cuba. **Materiales y Métodos:** Se realizó la predicción informática de epítomos de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  del fibrinógeno y se diseñó un péptido citrulinado, que se utilizó en un inmunoensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas. Participaron en el estudio 141 pacientes con artritis reumatoide. Se determinó la relación de los anticuerpos con las variables índice de actividad clínica, proteína C reactiva, eritrosedimentación y con la respuesta terapéutica de 60 pacientes reevaluados a los seis meses de tratamiento con metotrexato. **Resultados:** Los pacientes positivos de los anticuerpos antifibrinógeno citrulinado mostraron valores superiores de actividad clínica ( $p=0,0108$ ) y se observó correlación de los anticuerpos con la actividad clínica ( $p=0,0142$ ) y asociación con la proteína C reactiva ( $p=0,0163$ ) en la enfermedad temprana. A los seis meses de tratamiento los títulos de estos anticuerpos disminuyeron ( $p=0,0495$ ), al igual que la actividad clínica ( $p=0,0000$ ) y la eritrosedimentación ( $p=0,0000$ ). Los pacientes positivos de anticuerpos antifibrinógeno citrulinado, tuvieron mayor riesgo de actividad clínica elevada ( $p=0,0424$ ) y baja respuesta al tratamiento ( $p=0,0402$ ). **Conclusiones:** El inmunoensayo diseñado con un péptido de fibrinógeno citrulinado puede contribuir a mejorar la evaluación clínico terapéutica de pacientes con artritis reumatoide en Cuba.







**P-18: EVALUACIÓN DEL POSIBLE EFECTO IRRITANTE DEL GEL DE CORTEZA DE RIZOPHORA (MANGLE ROJO 75 %) / IRRITANT EFFECT EVALUATION OF A RIZOPHORA BARK GEL (75% RED MANGROVE)**

**Idelsis Esquivel Moynelo**<sup>1</sup>, Gastón García Simón<sup>2</sup>, Maité Casanova Orta<sup>2</sup>, Roberto Medina López<sup>2</sup>, María I. Justiz Nicot<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital “Dr. Luis Díaz Soto”, La Habana, Cuba. E-mail: [idelsem@infomed.sld.cu](mailto:idelsem@infomed.sld.cu). <sup>2</sup>Centro de Estudios para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas (CEIEB), Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), Universidad de La Habana (UH), La Habana, Cuba

**Introducción:** La especie vegetal (*Rhizophora mangle*) pertenece a la familia *Rhizophoraceae*, y presenta un elevado porcentaje de taninos con propiedades astringentes y hemostáticas. A partir de su uso tradicional, en el presente trabajo realizamos ensayos preclínicos para evaluar el posible efecto irritante del gel de corteza de Mangle Rojo al 75 %, para su posible uso futuro en humanos. **Objetivo:** Evaluar el posible efecto irritante del gel de Mangle Rojo al 75 %, cuando se administra en animales de experimentación. **Materiales y Métodos:** Se realizaron ensayos de irritabilidad ocular y dérmica, en conejos albinos machos de la línea NZ (n=3 cada grupo). Para irritabilidad ocular, se aplicó 0,1 g del gel, en el fondo del saco conjuntival del ojo derecho, mientras que el ojo izquierdo sirvió como control. Se realizaron las mediciones a las 1, 24, 48 y 72 h. Para irritabilidad dérmica, se depilaron ambos lados de la columna vertebral 24 h antes y se aplicó 0,5 g del gel, en tres sitios diferentes, se cubrieron durante 4 h, a continuación, se lavó la zona con cloruro de sodio 0,9 % y comenzaron las mediciones 1, 24, 48 y 72 h después de retirar el parche. Variables medidas (eritema y edema). **Resultados:** En la irritabilidad ocular se produjeron lesiones eritematosas y edematosas, así como secreciones, se apreció daño corneal y del iris, en la hora 1, el resto del tiempo sin alteraciones clínicas, índice de irritación=5. En el ensayo de irritabilidad dérmica, no hubo eritema, ni edema, ni otro signo clínico, índice de irritación=0. **Conclusiones:** Se evaluó que el gel de Mangle Rojo al 75%, es no irritante.

**P-19: FICOCIANOBILINA MODULA CITOCINAS RELACIONADAS CON LA RESPUESTA INMUNE Y GENES DE REMIELINIZACIÓN EN EL CEREBRO DE UN MODELO DE ENCEFALOMIELITIS AUTOINMUNE EXPERIMENTAL / PHYCOCYANOBILIN MODULATES CYTOKINES RELATED WITH IMMUNE RESPONSE AND REMYELINATING GENES IN THE BRAIN OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS MODEL**

**Majel Cervantes-Llanos**<sup>1</sup>, Nancy Pavón-Fuentes<sup>2</sup>, Javier Marín-Prida<sup>3</sup>, Beatriz Piniella-Matamoros<sup>1</sup>, Mauro Martins-Teixeira<sup>4</sup>, Hamlet Camacho-Rodríguez<sup>1</sup>, Giselle Pentón-Rol<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB), Ave. 31e/ 158 y 190, Cubanacán, Playa, PO Box 6162, Havana 10 600, Cuba. E-mail: [majel.cervantes@cigb.edu.cu](mailto:majel.cervantes@cigb.edu.cu). <sup>2</sup>The International Center of Neurologic Restoration (CIREN), Ave.25 #15 805 e/ 158 y 160, Havana, Cuba. <sup>3</sup>Center for Research and Biological Evaluations, Institute of Pharmacy and Food, University of Havana, PO. Box 430, Havana, Cuba. <sup>4</sup>Laboratory of Immunopharmacology, Department of Biochemistry and Immunology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), are autoimmune, inflammatory and chronic diseases. There are few drugs internationally approved for MS, all of them are highly expensive and mainly directed to the component of immune dysfunction of the MS pathogenic mechanism. Phycocyanobilin (PCB) is a chromophore of the biliprotein C-Phycocyanin from the cyanobacterium *Spirulina platensis*. A number of pharmacological properties have been reported for PCB. **Objective:** In this study, we evaluated the effects of PCB on the modulation of immune responses and demyelination/ remyelination in C57BL/6 mice. **Materials and Methods:** The EAE model was induced by active immunization with MOG<sub>35-55</sub> peptide in Complete Freund's Adjuvant / *Mycobacterium tuberculosis* and *Pertussis* toxin. PCB treatment by oral route started at the same day of the induction during 27 days. Effector/regulatory cytokines were measured in brain homogenates by ELISA. Genes related with demyelination/remyelination processes were evaluated by RT-PCR. **Results:** PCB ameliorates the clinical signs of EAE in a dose-dependent fashion. Our results showed that PCB decreased in a dose – dependent fashion the clinical deterioration of the treated mice. Furthermore, PCB reduced the levels of the effector cytokines IL-17 and IL-6, and the regulatory cytokine IL-10. We found an up-regulation of the genes related with the remyelination and a down-regulation of genes associated to demyelination in the treated groups compared to the EAE group. **Conclusion:** These results suggest that PCB could be a possible immunomodulatory and remyelinating drug for MS treatment.



**P-21: NEMOROSONA, UN DESACOPLADOR MITOCONDRIAL NATURAL, ES UN PROMETEDOR ACTIVADOR DEL GASTO ENERGÉTICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD / NEMOROSONE, A NATURALLY OCCURRING MITOCHONDRIAL UNCOUPLER IS A PROMISING ACTIVATOR OF ENERGY EXPENDITURE FOR THE TREATMENT OF OBESITY**

**Espinoza-Díaz S<sup>1</sup>**, Alberichi LC<sup>2</sup>, Bécquer Viart MA<sup>3</sup>, Delgado Hernandez R<sup>3</sup>, Piñeros O<sup>4</sup>, Pardo Andreu GL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Food Department, Institute of Pharmacy and Food, University of Havana. 222 st. # 2317 e/ 23 and 31, La Coronela, La Lisa, Havana, Cuba. E-mail: [sixsyepinosadiaz@gmail.com](mailto:sixsyepinosadiaz@gmail.com). <sup>2</sup>Faculty of Pharmacy from Ribeirao Preto, University of Sao Paulo, Brazil. <sup>3</sup>Center for Research and Biological Evaluations, Institute of Pharmacy and Food, University of Havana, 222 st. #2317 e/ 23 and 31, La Coronela, La Lisa, Havana, Cuba. <sup>4</sup>University of Santiago de Cali, Colombia.

**Introduction:** Obesity is the most common nutritional disorder in the developed world and is associated with important comorbidities, including type 2 diabetes, insulin resistance, dyslipidaemia, hypertension, coronary heart disease, stroke and cancer. There are 4 general strategies by which the treatment and/or prevention of obesity might be accomplished: 1- appetite suppression, 2- inhibitors of nutrient digestion and absorption - reduce energy intake through gastrointestinal mechanisms, 3- stimulators of fat mobilization, and 4- enhancers of energy expenditure that act peripherally to increase lipid oxidation or thermogenesis by uncoupling fuel metabolism from the generation of ATP, thereby dissipating energy as heat. Nemorosone is a naturally occurring polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol, the major component of *Clusia* species resin (~50%), and the main component of brown Cuban propolis. We previously showed that nemorosone is a potent mitochondrial uncoupler in vitro (Pardo-Andreu, 2011. *Mitochondrion*, 11; 255-263). **Aims:** Thus the aim of this study is to verify whether nemorosone uncouples mitochondrial metabolism in vivo and reduces body weight. **Materials and Methods:** Studies were performed in cells culture, biopsies and mitochondria isolated from mouse liver. Differential calorimetric studies on intact organisms (mouse) were also performed. **Results:** Results showed that nemorosone increases O<sub>2</sub> consumption in isolated liver mitochondria, primary hepatocytes and primary myocytes compared to 2,4-dinitrophenol (DNP), a classical uncoupler. Nemorosone administered during 10 consecutive days increases body metabolism, monitored by indirect calorimetry, increases O<sub>2</sub> consumption in soleo muscle, induced body weight loss and increased glucose clearance without modifications in blood cells parameter in treated mice. **Conclusion:** These results suggest that nemorosone could be a promising drug for the treatment of obesity and other metabolic disorders.





**P-27: SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE UN PACIENTE CUBANO SOBREVIVIENTE DE ÉBOLA EN EL PERÍODO 2014-2015 / FOLLOWING-UP AND TREATMENT OF A CUBAN PATIENT SURVIVOR OF EBOLA IN THE PERIOD 2014-2015**

**Daniela Nuñez Monteagudo**<sup>1</sup>, Jorge Pérez Avila<sup>2</sup>, Lizette Gil del Valle<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, Cuba. E-mail: [daniela.nunez@ifal.uh.cu](mailto:daniela.nunez@ifal.uh.cu). <sup>2</sup>Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, La Habana, Cuba

**Introducción:** Durante la epidemia de Ébola en África occidental en los años 2014-2016, muchos médicos cubanos brindaron su ayuda humanitaria donde uno de ellos contrajo la enfermedad en Sierra Leona, atendido satisfactoriamente en los Hospitales Universitarios de Ginebra y en el Hospital de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK). **Materiales y Métodos:** El trabajo describe un estudio retrospectivo del estado evolutivo en la fase convaleciente del primer caso de un cubano infectado por el virus del Ébola con el objetivo de evaluar el beneficio/riesgo de la terapia aplicada y caracterizar los indicadores hemoquímicos, hematológicos y del estado redox. Para la valoración del caso se realizó una revisión bibliográfica y una cuantificación de estos indicadores. **Resultados:** El paciente masculino de 43 años de edad, infectado por el virus del Ébola presentó fiebre acompañada de otros síntomas gastrointestinales y hemorrágicos. Se le administró una terapia antiviral experimental de Favipiravir y anticuerpos monoclonales (ZMab). La carga viral comenzó a decrecer constantemente en sangre después de comenzada la terapia y se volvió no detectable a los 19 días de evolución. El paciente fue dado de alta en Ginebra a los 21 días de la enfermedad. Regresó a Cuba y fue ingresado en el IPK por 30 días para continuar su recuperación y normalización de los parámetros estudiados. **Conclusiones:** Este tipo de estudios con pacientes sobrevivientes proporcionan una única oportunidad de evaluar terapias experimentales, así como aportar al conocimiento de posibles alteraciones y secuelas una vez pasada la enfermedad.

PO-47: EFECTO DE LA EXPOSICIÓN A MODAFINILO EN EL TRANSPORTE DEL GLUTAMATO EN CÉLULAS GLIALES / EFFECT OF THE EXPOSITION TO MODAPHINIL ENTHE TRANSPOT OF GLUTAMATE IN GLIAL CELLS

**Arturo Ortega**, Elizabeth Bejarano, Luisa Hernández-Kelly

Laboratorio de Neurotoxicología, Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Ciudad de México 07360, México. E-mail: [arortega@cinvestav.mx](mailto:arortega@cinvestav.mx)

**Introducción:** Entre la gran variedad de estimulantes del SNC a los que tenemos acceso, tales como la cafeína y el alcohol se encuentra el modafinilo, agente promotor de la vigilia, aprobado por la Agencia de Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para el tratamiento de la narcolepsia. En los últimos años su venta se ha potenciado entre la población estudiantil en busca de un incremento en las capacidades cognitivas. Se considera a este estimulante como una “droga inteligente” ya que no genera dependencia. Su mecanismo de acción se desconoce, pero afecta la neurotransmisión glutamatérgica. El glutamato (Glu) es el principal neurotransmisor excitador y ejerce sus acciones al unirse a receptores membranales específicos, cuya sobreactivación resulta en muerte neuronal (excitotoxicidad). Sus niveles extracelulares son controlados por sistemas de captura de alta finalidad llamados transportadores de aminoácidos excitadores (EAAT) de los cuales los expresados en células gliales (EAAAT1/GLAST, EAAT2/GLT-1) son los más abundantes y por lo tanto elementos claves en la regulación tanto de la neurotransmisión como del reciclaje del Glu. **Materiales y Métodos:** Utilizando el modelo de células gliales de Bergmann (CGB), en este trabajo evaluamos el efecto de la exposición a modafinilo en la función del transportador EAAT1/GLAST, mediante ensayos de captura de [<sup>3</sup>H]D-aspartato. **Resultados:** El tratamiento de CGB con modafinilo incrementa la capacidad del transportador, al aumentar su afinidad. **Conclusiones:** Las células gliales son blancos del modafinilo al regular la captura de Glu, y por lo tanto la transmisión sináptica.

**PO-48: RAPANONE, UNA BENZOQUINONA NATURAL, INHIBE LA RESPIRACION MITOCONDRIAL E INDUCE LA MUERTE DE LAS CÉLULAS HEPG2 / RAPANONE, A NATURALLY OCCURRING BENZOQUINONE, INHIBITS MITOCHONDRIAL RESPIRATION AND INDUCES HEPG2 CELL DEATH**

**Gilberto L Pardo Andreu**<sup>1</sup>, Felipe HZ Reis<sup>2</sup>, Michel González Durruthy<sup>3</sup>, Luciane C Alberici<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Center for Research and Biological Evaluations, Institute of Pharmaceutical and Foods Sciences, University of Havana (UH). Av. 23 # 21425 b/ 214 and 222, La Coronela, La Lisa, PO 13600, Havana, Cuba. E-mail: [gpardo@ifal.uh.cu](mailto:gpardo@ifal.uh.cu). <sup>2</sup>Department of Neurosciences, Division of Neurology, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil. <sup>3</sup>LAQV-REQUIMTE, Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Sciences, 4169-007, University of Porto, Porto, Portugal. <sup>4</sup>Physic and Chemistry Department. Faculty of Pharmaceutical Science of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo (USP), Brazil.

**Introduction:** Rapanone is a natural occurring benzoquinone with several biological effects including unclear cytotoxic mechanisms. Its chemical structure is similar to that of coenzyme Q, the well-known mitochondrial electron transporter, suggesting that mitochondria could be involved its toxic mechanisms. **Aim:** Here we addressed if mitochondria are involved in the cytotoxicity of rapanone towards cancer cells. **Materials and Methods:** Studies were performed in both hepatic carcinoma (HepG2) cells and primary rats hepatocytes. Mitochondria isolated from rat liver were also used. **Results:** In the HepG2, rapanone induced mitochondrial membrane potential dissipation, ATP depletion reactive oxygen species (ROS) generation and phosphatidyl serine externalization; this later event is indicative of apoptosis induction. In primary culture of hepatocytes, rapanone showed cytotoxicity, only from concentrations higher than 75  $\mu$ M. Loading of isolated mitochondria with rapanone caused inhibition of phosphorylating respiration and uncoupled oxygen consumption in mitochondria incubated with the complex I substrates glutamate and malate or the complex II substrate succinate, the latter recovered by TMPD/ascorbate. Rapanone also dissipated mitochondrial membrane potential, released  $Ca^{2+}$  from  $Ca^{2+}$ -loaded mitochondria, increased ROS generation, increased membrane fluidity and depleted ATP. Further analysis demonstrated that rapanone inhibited reduced decylubiquinone-induced cytochrome c reduction, identifying complex III as the site of inhibition by this agent. Computational docking results of rapanone to cytochrome bc<sub>1</sub> complex from the bovine sources suggested that rapanone binds in the proximity of Q<sub>o</sub> site in a similar fashion as stigmatellin. **Conclusion:** Collectively, these observations suggest that rapanone impairs mitochondrial respiration by inhibiting electron transport chain at the Complex III site and this property is potentially involved in its toxicity on cancer cells.

PO-49: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE FÁRMACOS METÁLICOS ASOCIADOS A Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> y Bi<sup>3+</sup> PARA SU USO POTENCIAL EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD / SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> AND Bi<sup>3+</sup> METALLO-DRUGS WITH POTENTIAL USE FOR OVERWEIGHT TREATMENT

Stephanny Villamizar Delgado<sup>1</sup>, Richard D'Vries<sup>1</sup>, Octavio Piñeros<sup>1</sup>, Milton Londoño<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Santiago de Cali, Calle 5 # 62-00, Cali, Colombia. E-mail: [villastephy\\_94@hotmail.com](mailto:villastephy_94@hotmail.com). <sup>2</sup>Asesor, Asociación Latinoamericana de Farmacología

**Introduction:** A series of coordination compounds of Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II) and Bi(III) with a type of biguanide have been synthesized and characterized by means of spectroscopic techniques (FT-IR, UV / VIS), X-ray diffraction techniques and thermal analysis. **Materials and Methods:** From single-crystal X-ray diffraction data, it was possible to characterize the compound. **Results:** The compound obtained crystallizes in the monoclinic space group C2/c, with one molecule per asymmetric unit and is reported for the first time. **Conclusion:** The compounds obtained will be evaluated by means of biological tests in order to clarify their actions by physiopathological mechanisms involved in the control of appetite, the increase in body weight and other associated metabolic factors.

PO-60: NUEVA PROPUESTA SOBRE REQUERIMIENTOS REGULATORIOS PARA ENSAYOS DE BIOEQUIVALENCIA *IN VITRO* EN CUBA / NEW PROPOSAL ABOUT REGULATORY'S REQUIREMENTS OF BIOEQUIVALENCE ASSAYS *IN VITRO* IN CUBA

**Leydi Mora Viera**, Miguel Ángel Cabrera Pérez<sup>2</sup>, Yudisleidy Brito Ferrer<sup>1</sup>, José Luis Martínez Sanabria<sup>1</sup>, Alicia García Pérez<sup>1</sup>, Melba Zayas García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. E-mail: [leidymv@infomed.sld.cu](mailto:leidymv@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup>Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

**Introducción:** La posibilidad de reemplazar los estudios de bioequivalencia *in vivo* por ensayos de disolución *in vitro* (bioexención), propone un camino más sencillo y menos costoso para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de formas sólidas orales de liberación inmediata de fármacos genéricos, garantizando así su seguridad, calidad y eficacia. **Materiales y Métodos:** Se efectuó una revisión de las diferentes normas regulatorias vigentes en las principales agencias a nivel mundial y las establecidas en Cuba para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de los genéricos, basado en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). Lo anterior nos permitió realizar una comparación de estas normas regulatorias con las establecidas en Cuba y finalmente proponer las bases regulatorias que deben ser consideradas para el desarrollo de estudios de bioequivalencia *in vitro*, basados en el SCB, de los productos genéricos nacionales. **Resultados:** se propone una actualización y/o armonización de las normas de bioequivalencia cubana, relacionadas con las características del IFA, el tipo de formulación, la presencia de excipientes, el desarrollo de los ensayos de disolución, etc. **Conclusiones:** La disponibilidad de una propuesta regulatoria actualizada y armonizada, para la realización de ensayos de bioequivalencia *in vitro*, basado en el SCB, unido a una estrategia de prioridad gubernamental, permitirán garantizar medicamentos genéricos eficaces y seguros para la población y fomentar los fondos exportables, aún en los mercados más exigentes.

**P-103: UNA NUEVA NANOPARTÍCULA BASADA EN HIERRO INDUCE FERROPTOSIS EN LA LÍNEA CELULAR HT1080 DE FIBROSARCOMA / A NEW IRON-BASED NANOPARTICLE INDUCED FERROPTOSIS IN HT1080 FIBROSARCOMA CELL LINE**

**Roberto Fernández-Acosta**<sup>1</sup>, Gilberto L Pardo-Andreu<sup>2</sup>, Behrouz Hassannia<sup>3,4,5</sup>, Bartosz Wiernicki<sup>3,4,5</sup>, Claudia Iriarte Mesa<sup>6</sup>, Alicia M Díaz-García<sup>6</sup>, Peter Vandenabeele<sup>3,4,5</sup>, Tom Vanden Berghe<sup>4,5,7</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, <sup>2</sup>Center for Research and Biological Evaluations, Institute of Pharmacy and Food, University of Havana, Cuba. E-mail: [roberto.fernandez91@nauta.cu](mailto:roberto.fernandez91@nauta.cu). <sup>3</sup>VIB Center for Inflammation Research, Ghent, Belgium. <sup>4</sup>Department of Biomedical Molecular Biology, <sup>5</sup>Methusalem program, Ghent University, Ghent, Belgium. <sup>6</sup>Inorganic and General Chemistry Department, Bioinorganic Laboratory (LBI), University of Havana, Cuba. <sup>7</sup>Department of Biomedical Sciences, University of Antwerp, Wilrijk, Belgium.

**Introduction:** Ferroptosis is a regulated iron-dependent lipid peroxidation-driven form of cell death. Since the first report in 2012, several strategies have been developed to selectively kill tumor cells by ferroptosis. The design and use of nanomaterials, particularly magnetic iron oxide nanoparticles (magnetite), to target cancer is an increasing research field. We hypothesized that a Cuban new nanostructured magnetite could induce ferroptotic cell death. **Materials and Methods:** Cell death was measured using a FLUOstar Omega fluorescence plate reader (BMG Labtech GmbH). The fibrosarcoma cell line HT1080 were seeded in a 96-well plate and treated with poly (acrylic acid sodium salt) (PAA)-coated iron oxide nanoparticles (magnetite), functionalized with gallic acid. SytoxGreen was used as cell death probe, and different ferroptosis, apoptosis and necroptosis modulators were used to validate the precise mechanism of cell death. Cellular lipid ROS was measured by flow cytometry (BD FACSVerser, BD Biosciences). The cells were suspended in 500 µl PBS containing C11-BODIPY and after incubation, re-suspended in 500 µl of fresh PBS containing SytoxBlue (1.25 µM). **Results:** We showed for the first time that spherical ultra-small (< 15 nm in diameter) magnetite, induced ferroptosis on fibrosarcoma cell line HT1080 at very low concentration (CI<sub>50</sub> 2.97 µg/ml). We also found that the ferroptosis inhibitors ferrostatin-1 (Fer1), deferoxamine (DFO), and ciclopirox olamine (CPX), blocked magnetite-induced cell death. Conversely, the caspase inhibitor Z-VAD-FMK and necroptosis inhibitor necrostatin-1 did not block the magnetite-induced cell death. We observed similar protection against magnetite-induced lipid hydroperoxide generation by Fer1, DFO, and CPX. These results suggest the ferroptosis induction capacity of this nanostructured magnetite. **Conclusions:** These data point out that ferroptosis can be triggered by iron oxide nanoparticles in HT1080 fibrosarcoma cell line, which may have therapeutic potential as anti-cancer strategy. **Acknowledgment.** This work was supported by the VLIR project CU2018TEA457A103 granted to G.L.P.A. and P.V.

**P-104: NEMOROSOMA, UNA BENZOFENONA ISOPRENILADA, PREVIENE LA MUERTE CELULAR FERROPTÓTICA EN NEURONAS HIPOCAMPALES HT22 / NEMOROSONE, AN ISOPRENYLATED BENZOPHENONE, PREVENTED FERROPTOTIC CELL DEATH IN HT22 HIPPOCAMPAL NEURONS**

**Sixsy Espinoza-Díaz**<sup>1</sup>, Alberici LC<sup>2</sup>, Bécquer Viart MA<sup>3</sup>, Delgado Hernandez R<sup>3</sup>, Piñeros O<sup>4</sup>, Pardo Andreu GL<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Food Department, Institute of Pharmaceutical and Foods Science, University of Havana, Cuba. E-mail: [sixsyepinosadiaz@gmail.com](mailto:sixsyepinosadiaz@gmail.com). <sup>2</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo, Brazil. <sup>3</sup>Center for Research and Biological Evaluations, Institute of Pharmacy and Food, University of Havana, Cuba. <sup>4</sup>University of Santiago de Cali, Colombia.

**Introduction:** Obesity is the most common nutritional disorder in the developed world and is associated with important comorbidities, including type 2 diabetes, insulin resistance, dyslipidaemia, hypertension, coronary heart disease, stroke and cancer. There are 4 general strategies by which the treatment and/or prevention of obesity might be accomplished: 1- appetite suppression, 2- inhibitors of nutrient digestion and absorption - reduce energy intake through gastrointestinal mechanisms, 3- stimulators of fat mobilization, and 4- enhancers of energy expenditure that act peripherally to increase lipid oxidation or thermogenesis by uncoupling fuel metabolism from the generation of ATP, thereby dissipating energy as heat. Nemorosone is a naturally occurring polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol, the major component of *Clusia* species resin (~50%), and the main component of brown Cuban propolis. We previously showed that nemorosone is a potent mitochondrial uncoupler in vitro (Pardo-Andreu, 2011. *Mitochondrion*, 11; 255-263). **Aims:** Thus the aim of this study is to verify whether nemorosone uncouples mitochondrial metabolism in vivo and reduces body weight. **Materials and Methods:** Studies were performed in cells culture, biopsies and mitochondria isolated from mouse liver. Differential calorimetric studies on intact organisms (mouse) were also performed. **Results:** Results showed that nemorosone increases O<sub>2</sub> consumption in isolated liver mitochondria, primary hepatocytes and primary myocytes compared to 2,4-dinitrophenol (DNP), a classical uncoupler. Nemorosone administered during 10 consecutive days increases body metabolism, monitored by indirect calorimetry, increases O<sub>2</sub> consumption in soleo muscle, induced body weight loss and increased glucose clearance without modifications in blood cells parameter in treated mice. **Conclusion:** These results suggest that nemorosone could be a promising drug for the treatment of obesity and other metabolic disorders.

**P-105: MECANISMO ANTIOXIDANTE DE LA GOSSYPITRINA, UN POLIFENOL NATURAL CON CAPACIDAD DE UNIÓN A HIERRO Y ACTIVIDAD SECUESTRADORA DE RADICALES / ANTIOXIDANT MECHANISM OF GOSSYPITRIN, A NATURALLY OCCURRING POLYPHENOL WITH IRON COMPLEXING AND RADICAL SCAVENGING ACTIVITIES**

**Bécquer-Viart MA**<sup>1</sup>, Matos-Peralta Y<sup>2</sup>, Antuch M<sup>2</sup>, Fonseca Fonseca L<sup>3</sup>, Nuñez Figueredo Y<sup>3</sup>, González-Yaque J<sup>4</sup>, Pardo Andreu GL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Research and Biological Evaluations, Institute of Pharmacy and Food, University of Havana, Cuba. E-mail: [mabecquer@ifal.uh.cu](mailto:mabecquer@ifal.uh.cu). <sup>2</sup>Bioinorganic Laboratory, Faculty of Chemistry, University of Havana, Cuba. <sup>3</sup>Center for Research and Drug Development, Havana, Cuba.

<sup>4</sup>Department of Pharmacy, Institute of Pharmacy and Food, University of Havana, Cuba

**Introduction:** Oxidative stress resulting from iron and reactive oxygen species (ROS) homeostasis breakdown has been implicated in several diseases. Therefore, molecules capable of binding iron and/or scavenging ROS may be reasonable strategies for protecting cells. Gossypitrin (Gos) is a natural occurring flavonoid and the main bioactive substance from the flowers of *Talipariti elatum* Sw. (“Majagua azul”), with a privilege chelating structure. In this work, we addressed the antioxidant properties of Gos concerning its iron-chelating and its protective potential against iron-induced damage to PC12 cells. **Materials and Methods:** Gos-iron interactions were estimated in a cell free system by UV–Vis spectroscopic analysis, iron-mediated 2 deoxyribose (2-DR) degradation, and 1,10 phenanthroline (Phen) complex formation with Fe(II)/Fe(III). The cytoprotective action of Gos was tested on PC12 cells pre-incubated for 24 h with Gos or  $\alpha$ -tocopherol (1 mM) before inducing oxidative damage with FeSO<sub>4</sub> (5 mM) and ascorbic acid (2 mM). The cell viability was measured by the MTT assay. **Results:** In the present work we provide evidence for the formation of a Gos:Fe(II) complex, shown by means of either iron-induced changes in the UV/visible spectrum of Gos, the inhibition of iron-mediated 2-DR degradation, or the diminution of Fe(II)- Phen complex formation upon incubation with Gos. A strong cytoprotective effects against iron mediated toxicity was observed, with an IC<sub>50</sub> value < 10  $\mu$ M. **Conclusion:** We recently showed that the neuroprotective potential of Gos against hypoxic cell damage was probably associated to its antioxidant effects (J Pharm Pharmacogn Res (2018) 6(2): 72-78). Here we demonstrated that the *in vitro* antioxidant and cytoprotective activity of the flavonoid is related to its iron-chelating properties and not merely due to the scavenging activity.

