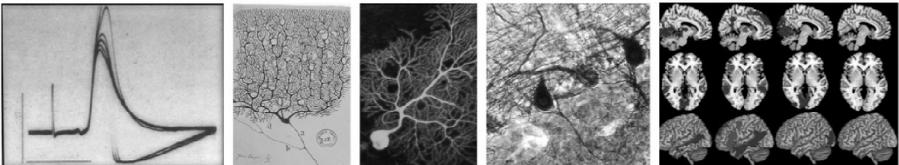


Jornadas de la Sociedad de Neurociencias del Uruguay 2015



3 y 4 de julio
Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay

ÍNDICE

Autoridades de la Sociedad de Neurociencias del Uruguay	4
Organizadores de las Jornadas de la SNU 2015	4
Auspician	5
Apoyan	5
PROGRAMA	7
Viernes 3 de Julio	8
Sábado 4 de Julio	9
CONFERENCIAS	11
PRESENTACIONES ORALES	15
Charlas Investigadores Nacionales I	16
Charlas Investigadores Nacionales II	18
Simposio Doctorandos	20
POSTERS	23
Neurociencia Celular y Molecular	24
Biología del Desarrollo	32
Neurociencia Cognitiva y Teórica	33
Neurociencia del Comportamiento	37
Patologías del Sistema Nervioso	43
ÍNDICE DE PARTICIPANTES	50

AUTORIDADES DE LA SOCIEDAD DE NEUROCIENCIAS DEL URUGUAY

Comisión Directiva

Titulares:

Francesco M. Rossi – Presidente
Giselle Prunell – Secretaria
María E. Castelló – Tesorera
Patricia Lagos – Vocal
Daniel Olazábal – Vocal

Suplentes:

Verónica Abudara
Silvia Olivera
Juan Carlos Valle Lisboa
Michel Borde
Ángel Caputi

Comisión Fiscal

Titulares:

Daniella Agrati
Leonel Gómez
José Pedro Prieto

Suplentes:

Sebastián Curti
José R. Sotelo-Silveira
Hugo Peluffo

ORGANIZADORES DE LAS JORNADAS DE LA SNU 2015

Organiza: **Comisión Directiva de la SNU:**

María E. Castelló
Patricia Lagos
Daniel Olazabal
Giselle Prunell
Francesco M. Rossi

Co-organiza: **Capítulo Montevideo de la Sociedad de Neurociencia de EEUU**

AUSPICIAN

Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, MEC (IIBCE)

Facultad de Medicina, UdelaR

Facultad de Ciencias, UdelaR

Facultad de Psicología, UdelaR

Sindicato Médico del Uruguay (SMU)

Instituto Pasteur de Montevideo

Sociedad de Neurología del Uruguay

APOYAN

Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas (PEDECIBA)

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII)

Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC)

PROGRAMA

VIERNES 3 DE JULIO

- 8:30-9:00 **Acreditaciones/Colocación de posters**
- 9:00-9:15 **Presentación de las Jornadas de la SNU 2015.** Dr. F.M. Rossi, Presidente de la SNU.
- 9:15-10:15 **Conferencia**
The role of the basal ganglia in action selection. Dr. Peter Redgrave. University of Sheffield, UK.
Coordinador: Dr. D. Olazabal
- 10:15-11:45 **Sesión de posters I**
Coffee-break
- 11:45-13:15 **Comunicaciones orales: Investigadores Nacionales I**
Señales de polarización celular y neurogénesis embrionaria. Dr. Flavio Zolessi, Sec. Biología Celular, F. de Ciencias/Lab. de Biología Celular del Desarrollo Neural, IPMON.
Panexones en pericitos: vías de comunicación para el intercambio cerebrovascular. Dra. Verónica Abudara, Depto. de Fisiología, F. de Medicina.
Diferencias en la banda gamma (30-45 Hz) de frecuencias del EEG entre la vigilia y el sueño REM; implicancias cognitivas. Dr. Pablo Torterolo, Depto. de Fisiología, F. de Medicina
Coordinadora: Dra. M.E. Castelló
- 13:15-14:30 **Almuerzo**
- 14:30-15:30 **Comunicaciones orales: Doctorandos**
Modulación electrosensorial de la actividad celular del lóbulo eléctrico durante la electrorrecepción activa. Mag. Carolina Pereira (PEDECIBA), Depto. de Neurociencias Integrativas y Computacionales, IIBCE.
Bases neurales del comportamiento social en vertebrados anamniotas. Mag. Paula Pouso (PEDECIBA) Depto. de Histología y Embriología, F. de Medicina/ Unidad Bases Neurales de la Conducta, IIBCE.
Cambios en BDNF hipocampal apoyan el efecto amnésico inducido por MK-801 en el modelo de latencia de transferencia en rata: relevancia en esquizofrenia. Mag. Ximena López-Hill (PEDECIBA) Depto. de Neurofarmacología Experimental, IIBCE.
Inducción de defensas antioxidantes endógenas a través de la vía Nrf2 por flavonoides: implicancia en la neuroprotección. Lic. Florencia Arredondo (PEDECIBA) Depto. de Neuroquímica, IIBCE.
Coordinadora: Dra. P. Cassina
- 15:30-17:00 **Sesión de Posters II**
Coffee-break

17:00-18:30

Conferencia

Genética Molecular y Funcional de la Ingesta de Comida y la Regulación del Peso Corporal. Dr. Marcelo Rubinstein, FCEyN, UBA & INGEBI-CONICET, Argentina.

Invitado por el "Capítulo Montevideo de la Sociedad de Neurociencia de EEUU":

Coordinador: Dr. F. M. Rossi

SÁBADO 4 DE JULIO

9:00-10:00

Conferencia

The neuropathology of Parkinson's disease. Dr. Peter Redgrave. University of Sheffield, UK.

Coordinadora: Dra. G. Prunell

10:00-11:30

Presentaciones orales: Investigadores Nacionales II

Ansiedad durante el posparto: Influencia de las experiencias tempranas de la madre y del temperamento del niño. Dra. Daniella Agrati, Sec. Fisiología y Nutrición, F. de Ciencias.

Evidencia comportamental y electroencefalográfica acerca de mecanismos corticales de facilitación en la percepción del movimiento. Dr. Leonel Gómez, Lab. de Neurociencias, F. de Ciencias.

Células gliales: identificación de propiedades, mecanismos y potencial como blancos terapéuticos. Dra. Silvia Olivera, Neurobiología Celular y Molecular, IIBCE.

Coordinadora: Dra. P. Lagos

11:30-12:00

"Brunch"

12:00-12:20

Conferencia

Estudio de la hemodinamia cerebral al lado de la cama del paciente. Neuromonitoreo Múltiple. Dra. Corina Puppo. Departamento de Emergencia, F. de Medicina, UdelaR.

Coordinador: Dr. A. Biestro

12:25-13:30

Mesa Redonda Investigación básico-clínica

Coordinadores: Dr. A. Caputi & Dr. F. M. Rossi

Panelistas:

Dra. Soledad García (Sociedad. de Psiquiatría del Uruguay)

Dr. Gabriel González (Sociedad. de Neuropediatría)

Dr. Conrado Medici (Sociedad Uruguaya de Neurofisiología Clínica)

Dr. Rodrigo Moragues (Sociedad de Neurocirugía)

Dr. Abayubá Perna (Sociedad de Neurología)

Dr. Francesco M. Rossi (Sociedad de Neurociencias del Uruguay)

Dr. Nicolás Sgarbi (Sociedad de Radiología e Imagenología del Uruguay)

Lic. Graciela Grandi (Asociación de Psiquiatría y Psicopatología de la Infancia y la Adolescencia)

14:00

Entrega Premios Posters & Ceremonia de Cierre

CONFERENCIAS

The role of the basal ganglia in action selection

Dr. Peter Redgrave

Department of Psychology

University of Sheffield, United Kingdom.

Multifunctional agents with limited motor resources must decide what actions will best ensure their survival. Moreover, given that in an unpredictable world things don't always work out, considerable advantage is to be gained by learning from experience – instrumental behaviour that maximises reward and minimises punishment. I will argue that the re-entrant looped architecture of the basal ganglia represents biological solutions to these fundamental behavioural problems of selection. A potential solution to the selection problem is provided for by selective disinhibition within the parallel loop architecture that connects the basal ganglia with external neural structures. The relay points within these loops permit the signals of a particular channel to be modified by external influences. In part, these influences have the capacity to modify overall selections so that the probability of re-selecting reinforced behaviours in the future is altered. This basic process of instrumental learning requires the agent to learn first which external events it causes to happen, and then to discover precisely what it is doing that is causal. Considerations of connective architecture and signal timing suggest that the short-latency, sensory-evoked dopamine response, which can modulate the re-entrant loop structure within the basal ganglia, is ideally suited to reinforce the determination of agency and the discovery of novel actions.

The neuropathology of Parkinson's disease

Dr. Peter Redgrave

Department of Psychology

University of Sheffield, United Kingdom.

Progressive loss of the ascending dopaminergic projection in the basal ganglia is a fundamental pathological feature of Parkinson's disease. Studies in animals and humans have identified spatially segregated functional territories in the basal ganglia for the control of goal-directed and habitual actions. As the dopamine loss in patients with Parkinson's disease often occurs differentially in the posterior putamen, a region of the basal ganglia associated with the control of habitual behaviour, I will argue that these patients may be forced into a progressive reliance on the goal-directed mode of action control mediated by comparatively preserved processing in rostral-medial striatum. Thus, many of their behavioural difficulties may reflect a loss of normal automatic control, exacerbated by distorting output signals from habitual control circuits, which impede the expression of goal-directed action.

Genética Molecular y Funcional de la Regulación del Consumo de Alimento y el Peso Corporal

Dr. Marcelo Rubinstein

INGEBI, CONICET y Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Una pandemia recorre el mundo: la pandemia de obesidad, cuya prevalencia aumenta año tras año especialmente en jóvenes y en las familias de menores recursos. A pesar de tener un origen puramente ambiental, el asfixiante entorno obesogénico no afecta a todos los individuos por igual, revelando la importancia de la predisposición genética a adquirir sobrepeso. Si bien existen casos aislados de obesidad extrema familiar debidos a mutaciones en genes únicos, la obesidad familiar se asocia a múltiples variantes poligénicas en donde cada variante alélica tiene sólo un pequeño efecto sobre la adiposidad y el peso corporal. En estas Primeras Jornadas de la SNU presentaré un panorama actual acerca del rol fisiológico de los circuitos cerebrales que participan en la regulación de la ingesta y del balance energético y, en particular, el papel que cumple un grupo de neuronas hipotalámicas que liberan neuropéptidos saciatorios codificados por el gen de proopiomelanocortina (*Pomc*). Utilizando estrategias experimentales de genética molecular y técnicas de ingeniería genética en ratones transgénicos y mutantes condicionales logramos identificar y caracterizar el código transcripcional de *Pomc* en neuronas hipotalámicas y la manera en que cada uno de sus elementos participa de la regulación del control saciatorio. Mediante el uso de genética molecular en peces transgénicos demostramos que este programa genético clave para la regulación de la ingesta y el peso corporal esta conservado en los últimos 450 millones de años de evolución de animales vertebrados. El conjunto de estos descubrimientos permite comprender el origen y funcionamiento del sistema saciatorio central y mejorar las estrategias individuales y colectivas para reducir el desbordado consumo energético y torcer la curva de crecimiento de la pandemia de obesidad.

Estudio de la hemodinamia cerebral al lado de la cama del paciente. Neuromonitoreo Múltiple.

Dra. Corina Puppo

Departamento de Emergencia, Centro de Cuidados Intensivos, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdelaR

El neuromonitoreo a la cabecera del paciente permite prevenir y evidenciar noxas secundarias, posibilitando su tratamiento.

La autorregulación cerebral (ARC) es el mantenimiento de un flujo sanguíneo cerebral (FSC) constante entre determinados "umbrales" de presión arterial (PA), debido al cambio en las resistencias cerebrovasculares. Es posible monitorizar continuamente la ARC en el tiempo usando coeficientes de correlación móviles. Se adquieren simultáneamente a $f=50$ Hz: PA, presión intracraneana (PIC), velocidad de FSC (VFSC) con Doppler transcraáneo. La Presión de Perfusión Encefálica (PPE) se calcula: $PPE = PAM - PIC$. El software es hecho específicamente. El índice Mx es el valor del coeficiente de correlación entre la PPE y la VFSC. Un valor positivo indica un aumento pasivo de FSC al aumentar la PPE. El valor 0 (o negativo) traduce una reacción activa de los pequeños vasos, que contrarresta el cambio en presión. A mayor Mx, peor ARC. El índice Prx, correlaciona PIC con PA.

El primer punto de la curva continua del índice Mx corresponde a los 4 primeros minutos de monitoreo. El segundo punto se obtiene desplazando 4 segundos el período de 4 minutos obteniendo un segundo punto, a 4 segundos del primero. Así sucesivamente se obtiene todo el período. Los valores ≥ 0.3 evidenciarán mala ARC.

La PPE óptima se obtiene graficando Mx según intervalos de PPE. Corresponde al valor de PPE asociado al menor valor de Mx.

Los pacientes con diferencia ($PPE_{real} - PPE_{óptima}$) pequeña tienen una mejor evolución. El resultado clínico empeora al alejarse del cero.

PRESENTACIONES ORALES

CHARLAS INVESTIGADORES NACIONALES I

Señales de polarización celular y neurogénesis embrionaria

Paola Lepanto¹, Camila Davison^{1,2}, Gabriela Casanova³, José Badano¹ y Flavio R. Zolessi^{1,2}

¹ Instituto Pateur de Montevideo. ² Sección Biología Celular, FCien. ³ Unidad de Microscopía Electrónica de Transmisión, FCien.

Las neuronas del sistema nervioso central son generadas durante el desarrollo embrionario a partir de progenitores con una organización de tipo epitelial. Diversos determinantes de polaridad epitelial se han encontrado involucrados en la neurogénesis, y la mayor parte de ellos se encuentran concentrados en la pequeña región apical de las células neuroepiteliales. En esta región también se ubica una cilia primaria, organelo que en varios tipos celulares funciona como centro de transducción de señales morfogénicas. Hemos seguido la presencia y ubicación de la cilia primaria en células ganglionares de la retina en diferenciación mediante microscopía confocal in vivo. Observamos que estos organelos aparecen poco tiempo después de la última división mitótica, y que acompañan todo el proceso de retracción apical manteniéndose en esa posición. Sin embargo, la señal ciliar desaparece transitoriamente en algunos casos, y encontramos que una vez finalizada la retracción, comienza una serie de movimientos rápidos alrededor del cuerpo celular que finalizan al comienzo de la dendritogénesis. Hemos corroborado estas observaciones mediante microscopía electrónica de transmisión, que muestra cilias primarias típicas con un axonema 9+0, pero de largo variable en las diversas etapas de la diferenciación neuronal. El bloqueo de la expresión de proteínas necesarias para la ciliogénesis causa un acortamiento significativo de estas cilias y provoca un notorio retraso en la histogénesis retiniana y en la aparición de marcadores de diferenciación neuronal. Nuestras observaciones indican que la cilia actúa favoreciendo la generación de diversos tipos neuronales, y particularmente la diferenciación de las células ganglionares de la retina.

Panexones en pericitos: Vías de comunicación para el intercambio cerebro-vascular

Abudara, V.

Laboratorio de Comunicación Celular, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina.

La actividad neuronal incrementa los requerimientos metabólicos e induce en respuesta un incremento en el aporte de glucosa y oxígeno a expensas del aumento del flujo sanguíneo cerebral local. Recientemente se estableció que el capilar constituye el primer elemento vascular en ajustar su diámetro ante la actividad neuronal por la relajación activa de los pericitos contráctiles. Los pericitos pericapilares del hipocampo expresan panexinas, proteínas homólogas a las inexas de las uniones en hendidura en invertebrados. En mamíferos, hexámeros de panexinas operan fundamentalmente como canales de membrana denominados panexones cuyo poro central permite el pasaje de iones y moléculas de importancia fisiológica (K^+ , Ca^{2+} , glucosa, glutamato, ATP, enzimas, ácido araquidónico y prostaglandinas) entre el citosol y el medio extracelular. Nuestros resultados preliminares indican, tanto en rodajas de cerebro como en el animal entero, que los panexones de los pericitos del hipocampo son funcionales en condiciones basales permitiendo la transferencia de moléculas entre el interior del pericito y el medio cerebral circundante. En estas condiciones, es el ATP endógeno quien establece el estado de apertura de los panexones mediante la activación de receptores purinérgicos de tipo P2X₇ como fue propuesto para otros sistemas. Variaciones en el número de panexones abiertos durante la actividad cerebral afectarían el tono contráctil de los pericitos para ajustar así el transporte a través de la barrera hemato-encefálica.

Diferencias en la banda gamma (30-45 Hz) de frecuencia entre la vigilia y el sueño REM: implicancias cognitivas

P. Torterolo, S. Castro, M. Cavelli & A. Falconi.

Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelaR.

Introducción: Las funciones cognitivas requieren la interacción de grandes poblaciones neuronales corticales y subcorticales. Hay evidencias que la banda gamma de frecuencia (30-45 Hz) del electroencefalograma (EEG) se asocia con estas funciones. Analizando la coherencia gamma del EEG, en trabajos previos demostramos que el grado de conectividad funcional entre áreas corticales es máxima durante vigilia, disminuye durante sueño no-REM y se hace mínima durante sueño REM (SREM). El núcleo pontis oralis (NPO) es considerado la zona ejecutiva para la generación del SREM. Microinyecciones de carbacol (agonista colinérgico) en el NPO del gato, es capaz de generar SREM (REMc) o catapléjia (estado de vigilia con atonía muscular; CA), o un comportamiento inestable que fluctúa entre REMc y CA.

Objetivo: Estudiar la coherencia gamma del EEG en REMc y CA.

Métodos: En animales preparados para registros polisomnográficos se microinyectó carbacol en el NPO. Posteriormente, fué analizada la "coherencia" gamma durante vigilia, sueño, REMc y CA. Mayor coherencia entre dos áreas corticales sugiere mayor interacción funcional entre ellas.

Resultados: La máxima coherencia gamma se observó durante vigilia alerta y CA. Esta fue prácticamente nula durante SREM y REMc.

Conclusión: A pesar de que CA y REMc presentan la misma inhibición somatomotora hay marcadas diferencias en la actividad cortical, confirmando que la coherencia gamma (≈ 40 Hz) es una característica que diferencia vigilia de SREM. Estos datos además sugieren que la coherencia gamma puede ser útil para detectar la presencia de conciencia en pacientes paralizados; i.e., diferenciar al síndrome "locked-in" del estado vegetativo.

Financiación: PEDECIBA. MC y SC son becarios de ANII.

CHARLAS INVESTIGADORES NACIONALES II

Ansiedad durante el posparto: Influencia de las experiencias tempranas de la madre y del temperamento del niño

D. Agrati^a, D. Browne^b, W. Jonas^b & A Fleming^b

a Sección Fisiología y Nutrición, Facultad de Ciencias, UdelaR.

b University of Toronto Canadá.

El posparto temprano es un período de gran labilidad emocional, existiendo en la literatura resultados contradictorios en relación a cómo cambia la ansiedad de las mujeres durante la maternidad. Esto puede deberse a que los estados de ansiedad son temporalmente dinámicos y determinados por múltiples factores. Por este motivo nos propusimos analizar la trayectoria temporal de la ansiedad materna durante el posparto y la influencia de las experiencias de vida de la madre y del temperamento del niño sobre la misma. Con este fin analizamos la ansiedad de estado de la madres durante la gestación y 3, 6, 12, 18 y 24 meses posparto y determinamos su curso en función de las experiencias tempranas adversas (cuestionario de trauma de la infancia) y del temperamento del niño (cuestionario de comportamiento del niño a los 18 meses). Basados en modelación por curvas de crecimiento encontramos que la ansiedad de las madres seguía una trayectoria en forma de U que es modulada por las experiencias tempranas de la madre y el temperamento del niño. Así, una mayor adversidad temprana se asoció con una ansiedad gestacional elevada, seguida por un marcado descenso luego del parto. Por otra parte, la alta afectividad negativa del niño se asoció con trayectorias elevadas de ansiedad materna, mientras que su extroversión predijo un mayor incremento de ansiedad durante el posparto tardío. Estos resultados muestran que la ansiedad materna cambia de forma dinámica durante el posparto y su curso es modulado por experiencias tempranas y la interacción con el hijo.

Evidencia comportamental y electroencefalográfica acerca de mecanismos corticales de facilitación en la percepción del movimiento

Leonel Gómez-Sena

Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay

El procesamiento visual implica la interacción del patrón de estimulación con la estructura y la actividad en curso del sistema visual a diferentes niveles, desde la retina hasta la corteza. La teoría de la codificación predictiva postula que esta dinámica incluye expectativas sobre la evolución futura de los patrones de estimulación presentes. Un caso especial simple dentro de este marco general es la percepción de un objeto que se mueve a lo largo de un camino rectilíneo con velocidad constante. La preactivación mediada por conexiones horizontales de las zonas vecinas de la corteza a las estimuladas por el objeto en movimiento puede ser una implementación de bajo nivel del mecanismo de predicción y puede dar cuenta de retardos perceptivos más breves para un objeto en movimiento como los que se observan en la ilusión de flash-lag. Nuestros resultados, midiendo el tiempo de reacción a una diana precedida por diversas configuraciones espacio-temporales de estímulos ("primes"), son consistentes con este mecanismo. La sensibilidad a la topografía y a la orientación de los primes sugiere fuertemente la implicación de la corteza visual primaria. Concomitantemente con las tareas psicofísicas registramos la actividad electroencefalográfica y encontramos cambios temporales sistemáticos en los componentes tempranos de los potenciales provocados a nivel occipital por las diferentes condiciones experimentales consistentes con la hipótesis. Junto con los cambios temporales se observó un restablecimiento de fase y cambios en el poder en las bandas theta, alfa y beta del EEG lo que sugiere una reorganización importante de la dinámica cortical.

Disfunción astrocitaria como causa primaria de muerte neuronal

Olivera-Bravo, S¹., Isasi, E¹., Fernández, A^{2,3}., Casanova, G³., Rosillo, J.C².; Barbeito, L⁴.

¹NBCM-IIBCE; ²NAC-IIBCE; ³Facultad de Ciencias; ⁴IPMONT.

Las células gliales, en particular los astrocitos, mantienen la homeostasis del sistema nervioso central (SNC), no obstante la disfunción astrocitaria tiene un papel activo en el inicio y progresión de numerosas enfermedades neurodegenerativas. Para además conocer si dicha disfunción podría ser suficiente para desencadenar muerte neuronal *per se*, empleamos distintos modelos experimentales de una enfermedad neurometabólica/neurodegenerativa, acidemia glutárica I, causada por mutaciones de la enzima glutarilCoA deshidrogenasa que desencadena la acumulación de ácidos orgánicos sin neurotoxicidad directa en los tejidos y fluidos corporales. La administración intracerebral del metabolito principal, ácido glutárico (GA) a ratas neonatas produjo un aumento del estrés oxidativo, despolarización mitocondrial, disminución de la señal astrocitaria circundante a los vasos sanguíneos y un aumento de proliferación en el cuerpo estriado al día 1 post-inyección, se maximizó a los 5 días y se mantuvo hasta los 60 días siguientes. Los oligodendrocitos y la mielinización comenzaron a afectarse 2 semanas posteriores a la inyección de GA y la muerte neuronal estriatal se hizo significativa a las 3 semanas. Estos resultados se reprodujeron en cultivos de astrocitos normales expuestos a GA o de astrocitos del ratón nulo para la glutarilCoA deshidrogenasa. En todos los casos, la administración de antioxidantes o inhibidores de las vías proliferativas astrocitarias evitó la cascada de daño y preservó significativamente la sobrevida neuronal. En suma, la disfunción astrocitaria observada en los modelos de GA parece ser suficiente para desencadenar muerte neuronal significativa y abre una ventana terapéutica potencial.

SIMPOSIO DOCTORANDOS

Modulación electrosensorial de la actividad celular del lóbulo eléctrico durante la electrorrecepción activa.

Mag. Carolina Pereira & Ángel Caputi.

Depto. de Neurociencias Integrativas y Computacionales, IIBCE.

El lóbulo eléctrico (LE) es el primer núcleo de relevo al que proyectan las aferentes electrosensoriales de los receptores ampulares y tuberosos de las vías de procesamiento de la información electrosensorial descritas en los gymnótidos de pulso. En particular, durante la electrorrecepción activa la actividad de las células piramidales del LE es modulada por la entrada electrosensorial.

A través de medidas biofísicas y estudios comportamentales en *Gymnotus omarorum* se distinguieron dos efectos del estímulo que podrían ser claves en la electrorrecepción activa: el efecto global relacionado al tamaño, la conductancia, la orientación y la posición del objeto, y el efecto local ("textura eléctrica") relacionado a la superficie del objeto.

El registro extracelular de las células piramidales del LE de *G. omarorum* permitió caracterizar sus patrones de probabilidad de descarga en condiciones basales así como los cambios en la frecuencia de descarga de estas neuronas ante modificaciones globales y locales del estímulo. En particular, se evaluaron los efectos de los cambios del estímulo sobre la respuesta de las células registradas al aumentar la distancia de un objeto conductivo al pez y frente al movimiento de un objeto cercano al pez.

Referencias: 1. Caputi, A. A., Aguilera, P. A., Pereira, A. C., & Rodríguez-Cattáneo, A. (2013). On the haptic nature of the active electric sense of fish. *Brain research*, 1536, 27-43; 2. Pereira, A. C., Rodríguez-Cattáneo, A., & Caputi, A. A. (2014). The slow pathway in the electrosensory lobe of *Gymnotus omarorum*: field potentials and unitary activity. *Journal of Physiology-Paris*, 108(2), 71-83.

Bases neurales del comportamiento social en vertebrados anamniotas

Paula Pouso^{1,2} & Ana Silva^{2,3}

¹Departamento de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, UdelAR; ²Unidad Bases Neurales de la Conducta, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable; ³Laboratorio de Neurociencias; Facultad de Ciencias, UdelAR. Montevideo Uruguay.

El comportamiento social es controlado por una red de núcleos centrales altamente conservada (red comportamiento social, RCS). A cada situación conductual le corresponde un patrón de actividad neuronal en dicha red. La activación de la RCS es modulada por neuropéptidos hipotalámicos (vasotocina, AVT). La comparación entre especies emparentadas con niveles de socialidad diferente, ha mostrado distinto patrón de actividad de la RCS.

Nos planteamos buscar diferencias en el patrón de actividad de la RCS en especies filogenéticamente emparentadas pero con distinto grado de asociación (peces eléctricos: *Brachyhyppopomus gauderio*; social y poco agresivo; versus *Gymnotus omarorum*; solitario y muy agresivo).

Nos enfocamos en el Área Preóptica (APO) del cerebro de machos. Por primera vez en ambas especies, realizamos la descripción neuroanatómica del APO y la inmunoidentificación de tres poblaciones de neuronas AVTérgicas (parvo, magno y gigantocélulas). Exploramos el patrón de activación neuronal con la inmunohistoquímica para FOS y desarrollamos por primera vez el doble marcado (FOS/AVT) en neuronas del APO en ambas especies.

En *B. gauderio*, usamos un protocolo de dos noches. En la segunda noche, las neuronas AVTérgicas activas fueron inmunoidentificadas en machos aislados y sociales que exhibieron señales eléctricas de cortejo durante la primera noche. Los machos sociales presentaron mayor número de células FOS+. Sin embargo, no encontramos diferencias en el porcentaje de neuronas AVTérgicas activas entre los machos sociales respecto a los aislados. La actividad locomotora de los machos no correlacionó con el número de células AVT+/FOS+. Las gigantocélulas fueron la población más activa en los machos sociales.

Cambios en BDNF hipocampal apoyan el efecto amnésico inducido por MK-801 en el modelo de Latencia de transferencia en rata: relevancia en esquizofrenia.

Ximena López-Hill & Cecilia Scorza.

Departamento de Neurofarmacología Experimental, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable.

El antagonismo del receptor NMDA constituye un modelo farmacológico para estudiar el déficit cognitivo en la esquizofrenia. MK-801, el antagonista NMDA más potente, afecta la memoria espacial en ratas en el modelo Laberinto en Cruz Elevado modificado (LCEm) evidenciada a través del parámetro Latencia de Transferencia (LT). Sin embargo, este efecto podría confundirse con alteraciones en conductas de ansiedad. Por otro lado, múltiples evidencias relacionan al factor neurotrófico derivado del cerebro, BDNF con funciones de aprendizaje-memoria. No hay evidencias que vinculen los niveles de BDNF con el modelo LCEm.

Investigamos si el déficit cognitivo inducido por MK-801 en el LCEm se relacionaba con cambios en la ansiedad y en los niveles de BDNF en el hipocampo, una región vinculada a la memoria espacial.

Ratas macho adultas fueron administradas con MK-801 (0.05 mg/kg) o vehículo, 30 min. después se registró LT1. LT2 y LT3 se registraron (sin droga) 24 y 72 hs. después, respectivamente. En grupos independientes y a tiempo de LT2, se evaluaron parámetros de ansiedad mediante el LCE clásico, mientras que los niveles de BDNF fueron medidos por ELISA a tiempo de LT2 y LT3.

MK-801 únicamente aumentó significativamente LT2 respecto al control, indicando un efecto amnésico que se acompañó de una disminución en los niveles de BDNF hipocampal aunque no de cambios en la ansiedad. La restauración del rendimiento cognitivo de los animales tratados con MK-801 en LT3 se acompañó de una mayor expresión de BDNF hipocampal. Nuestros resultados apoyan éste abordaje para evaluar tratamientos en esquizofrenia.

Inducción de defensas antioxidantes endógenas a través de la vía Nrf2-ARE por flavonoides: implicancia en la neuroprotección

Florencia Arredondo¹; Carolina Echeverry¹; Juan Andrés Abin-Carriquiry¹; Fernanda Blasina¹; Diego Carvalho¹; Karina Antúnez²; Giselle Prunelli¹; Dean P Jones³; Young-Mi Go³; Yong-Liang Liang³ & Federico Dajas¹.

1 - Departamento de Neuroquímica - IIBCE - Uruguay | 2 - Departamento de Microbiología – IIBCE - Uruguay | 3 - División of Pulmonary Medicine, Department of Medicine - Emory University - USA

Este trabajo se centró en caracterizar la inducción de la vía dependiente del factor de transcripción NF-E2-related factor 2 (Nrf2) por quercetina y flavonoides estructuralmente relacionados. Esta vía es un interesante blanco terapéutico para la prevención de la muerte neuronal involucrada en diversas neuropatologías, ya que promueve la inducción de defensas endógenas a través de la expresión de genes ARE que codifican para proteínas citoprotectoras y antioxidantes, como γ -glutamylcisteina ligasa (gama-GCL), enzima limitante en la síntesis de glutatión.

Para cumplir con este objetivo, se desarrolló un modelo de muerte neuronal por estrés oxidativo en cultivos primarios neuronales. En este modelo, el pre-tratamiento con quercetina previno la muerte neuronal. Asimismo, quercetina activó la vía Nrf2-ARE, y aumentó la expresión de genes ARE que codifican para las enzimas gama-GCL y HO-1, así como también los niveles totales de glutatión y de HO-1. La pérdida de la neuroprotección por quercetina tras la inhibición farmacológica de gama-GCL mostró que este efecto involucra la activación de la vía Nrf2-ARE, donde el sistema antioxidante del glutatión jugaría un papel relevante. El análisis de estructura-actividad para la activación de Nrf2-ARE por flavonoides, mostró que la planaridad, la sustitución 3-OH del anillo C, y/o la posición orto de los sustituyentes del anillo B, serían características estructurales importantes de los flavonoides para la activación de esta vía, mientras que el anillo A no lo sería.

Estos hallazgos postulan que, más allá de sus propiedades antioxidantes directas, el efecto neuroprotector de los flavonoides involucraría la modulación de la vía Nrf2-ARE.

POSTERS

NEUROCIENCIA CELULAR Y MOLECULAR

S1P1 Análisis del desempeño de un oscilador neural del SNC en vertebrados

M. Vitar, V. Comas & M. Borde.

Lab. de Neurofisiología Celular y Sináptica, Dpto. de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelAR.

En *Gymnotus omarorum*, se analizó la configuración temporal de las señales producidas por la actividad rítmica del sistema electromotor a dos niveles: la descarga del órgano eléctrico (DOE) y los potenciales generados por la descarga del núcleo electromotor bulbar (dNEB) -origen del comando para la DOE- utilizando herramientas básicas para la caracterización de series temporales periódicas. Se obtuvieron registros de la DOE de ejemplares juveniles (n=25) en condiciones de reposo y de la dNEB en rodajas de tronco encefálico (n=28) en diversas circunstancias experimentales.

Los intervalos de la DOE y de la dNEB (38.22 ± 8.39 ms y 48.19 ± 6.51 ms, respectivamente) mostraron diferencias significativas ($p < 0.0001$). El coeficiente de variación de la DOE fue significativamente mayor (2.77×10^{-2} vs 0.35×10^{-2} , $p < 0.0001$). La distribución de intervalos de ambas señales mostró coeficientes de asimetría de Fisher de -0.414 y -0.019, para la DOE y la dNEB, respectivamente ($p = 0.0024$). La dispersión y asimetría de la distribución de intervalos de la dNEB se redujeron en presencia de bloqueantes glutamatérgicos sugiriendo la contribución de las entradas sinápticas glutamatérgicas al NEB a la variabilidad en la actividad rítmica del sistema electromotor. En algunos casos (n=5), la caracterización del desempeño del NEB incluyó además el análisis de Fourier del periodograma y diagramas de Poincaré. En tanto que para la DOE, la variabilidad en el rango de las bajas frecuencias (0-2Hz) representó más del 80% de la variabilidad total, para la dNEB no alcanzó el 25%, consistentemente con las diferencias observadas en la distribución de puntos en los diagramas de Poincaré para ambas señales.

S1P2 ¿Sinapsis glutamatérgicas silentes y funcionales coexisten en las células marcapaso del núcleo electromotor bulbar de *Gymnotus omarorum*?

V. Comas & M. Borde.

Lab. de Neurofisiología Celular y Sináptica, Depto. de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelAR.

En Gymnotiformes, el patrón de inervación del núcleo electromotor bulbar (NEB), origen del comando rítmico para la descarga de su órgano eléctrico (DOE), determina el repertorio de despliegues electromotores propios de cada especie. Experimentos in vivo en *Gymnotus omarorum* demostraron que la modulación de la DOE que acompaña al escape resulta exclusivamente de la activación de contactos glutamatérgicos de tipo solo-NMDA sobre las células marcapaso del NEB. Este peculiar patrón de inervación se reanalizó in vitro utilizando herramientas electrofisiológicas y farmacológicas.

La estimulación eléctrica de aferentes al NEB provocó aceleraciones transitorias de la descarga espontánea cuya amplitud se redujo con la perfusión secuencial de antagonistas NMDA (AP5 $50 \mu\text{M}$) y AMPA (CNQX $20 \mu\text{M}$) indicando la existencia de contactos glutamatérgicos que activan receptores AMPA. Llamativamente, la magnitud del componente NMDA de las respuestas varió con la secuencia de perfusión de los antagonistas: alcanzó el $14.97 \pm 3.32\%$ con la secuencia CNQX AP5 y el $45.53 \pm 8.55\%$ con la secuencia inversa. Similar variación del componente NMDA se observó en las respuestas a la aplicación de microvolúmenes de Glutamato (10 mM): $17.8 \pm 3.07\%$ en CNQX AP5 y $32.98 \pm 8.77\%$ en AP5 CNQX. Parte del componente NMDA de las respuestas parece requerir la activación de receptores AMPA, indicando la colocalización de ambos tipos de receptores así como su eventual coactivación a través de contactos funcionales. En favor de esta hipótesis, se observó que en ausencia de magnesio extracelular, eliminando la voltaje-dependencia del receptor NMDA, la influencia de la secuencia de aplicación de antagonistas sobre la magnitud del componente NMDA se redujo sustancialmente.

S1P3 **Functional genomics of *Trachemys scripta* turtle: A novel spinal cord regeneration model**

A. Valentín^{a, b}; C. Robello^c; O. Trujillo - Cenóz^a, R. E. Russo^a; F. Álvarez - Valín^b.

^aDepto. de Neurofisiología Celular y Molecular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable; ^bSección Biomatemáticas, Facultad de Ciencias, UdelaR; ^cUnidad de Biología Molecular, Institut Pasteur de Montevideo.

Las lesiones espinales producen secuelas que van desde el dolor crónico hasta la pérdida total de movilidad y sensibilidad en las áreas afectadas por debajo del nivel de la lesión, debido en parte a la incapacidad de la médula espinal de regenerar. Este desenlace no ocurre en otros animales, por ejemplo en las tortugas, las cuales poseen capacidad de regenerar la médula espinal inclusive en individuos adultos. Un primer paso para entender dicha capacidad, es la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados. En este trabajo estudiamos los cambios en la expresión génica que se producen luego de una lesión espinal en la tortuga *Trachemys scripta* utilizando RNASeq. Debido a la no existencia de genoma de referencia, realizamos un ensamblado de novo de los reads provenientes de RNA y exploramos la posibilidad de utilizar como referencia los genomas de especies evolutivamente cercanas cuyo genoma haya sido completamente secuenciado. Encontramos que el genoma de *Chrysemys picta*, era más de 99% idéntico a *T. scripta* a nivel nucleotídico. El segundo paso del estudio consistió en el estudio de la expresión diferencial entre las condiciones de médula espinal control (sham) y lesionada. Investigamos la posible significancia biológica de los resultados obtenido a través de la búsqueda bibliográfica de las funciones de dichos genes, análisis de categorías funcionales de Gene Ontology y búsqueda de dominios funcionales. Nuestros resultados muestran que los genes regulados luego de la lesión guardan estrecha relación con procesos metabólicos que colaborarían con la regeneración de la médula espinal en estos organismos.

S1P4 **Señalización GABAérgica en progenitores del canal central de la medula espinal**

A. Frechou, O. Trujillo-Cenóz, R. Russo, N. Marichal.

Departamento de Neurofisiología Celular y Molecular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable.

El canal central (CC) de la médula espinal es un nicho latente de células progenitoras que reaccionan frente a una lesión proliferando y migrando hacia el sitio dañado. En los cuadrantes laterales del CC, las células combinan características de endimocitos y glías radiales (GRs) mientras que en los polos dorsal y ventral persisten GRs con propiedades heterogéneas. Se ha propuesto a un subtipo de GR que expresa la "glial fibrillary acidic protein" (GFAP) como progenitor multipotente del CC. Sin embargo, los mecanismos que regulan el comportamiento de estos progenitores permanecen desconocidos.

La señalización mediada por el ácido gamma-aminobutírico (GABA) regula la proliferación, migración y diferenciación de diversas células progenitoras. Nosotros especulamos que el GABA es un regulador de la biología de los progenitores en el CC. El objetivo de este trabajo fue explorar la señalización GABAérgica en las GRs-GFAP+ del polo dorsal del CC. Se utilizaron ratones transgénicos GFAP-GFP (P15-P30) para identificarlas y se realizaron registros de patch en modo "whole-cell" en rodajas transversales de médula espinal, analizando su respuesta a la aplicación local de GABA. Las GR-GFAP+ presentaron respuestas pasivas al pasaje de corriente, mostraron un bajo acople por colorante (1 o 2 células) y no respondieron al GABA (1mM). Sin embargo, en los endimocitos laterales el GABA generó corrientes entrantes. La activación de estos receptores mediante la aplicación sistémica de diazepam no moduló su proliferación, como ocurre con los progenitores del giro dentado del hipocampo. Concluimos que los diferentes progenitores alrededor del CC presentan distintas respuestas al GABA. Entender la regulación mediada por este neurotransmisor podría ser relevante para futuras terapias de reemplazo celular.

S1P5 Analysis of histone acetylation in plasticity models of the mouse visual cortex

G. Vierci & F.M. Rossi:

Laboratorio de Neurociencias, "Neuroplasticity Unit", Facultad de Ciencias, UdelaR.

The visual cortex is a classical model for studying experience-dependent plasticity processes. In this area, the level of plasticity is high during early stages of development (critical periods, CP), but decreases over time, being almost absent in the adult. Recent studies have identified strategies, as the treatment with fluoxetine, which restore high level of cortical plasticity in the adult and allow full recovery of functions. Epigenetic mechanisms are essential in the control of different forms of plasticity. A well characterized mechanism is the acetylation of nucleosomal histones which is generally associated with an activation of gene transcription. In this project we analyzed by western blot the level of acetylation of the histones H3 and H4 in different plasticity models of the mouse visual cortex: with high plasticity (CP), low plasticity (adults) and experimentally enhanced plasticity (adults in enriched environment or fluoxetine-treated). The effect of visual experience was also studied in these experimental conditions. The results indicate that H3 and H4 acetylation increases in correlation with high levels of plasticity, being higher during the CP than in adults, and in fluoxetine-treated mice than in untreated ones. Light exposure increased H3 and H4 acetylation during the CP and in fluoxetine-treated adults, but not in controls. Preliminary results on enriched environment conditions indicate a similar tendency. These results suggest that acetylation of H3 and H4 is an epigenetic mechanism.

S1P6 A proteomic study of proteins controlling plasticity levels in the mouse visual cortex

Rossi, Francesco Mattia, Ruiz, Lucia & Muniz, Mariana.

Laboratorio de Neurociencias - "Neuroplasticity Unit", Facultad de Ciencias, UdelaR, Uruguay

The ability of the nervous system to modify its anatomical and functional organization as a function of experience is particularly elevated during early phases of postnatal development (critical periods of plasticity, CP) but diminishes in adulthood. Recently, some strategies that restore high levels of plasticity in the adult and thus improve the likelihood of recovery of certain functions have been identified. One of the most relevant is the treatment with the anti-depressant fluoxetine (Prozac). However, the molecular mechanisms underlying the restoration of plasticity in the adult are still largely unknown.

We used 2D-gel electrophoresis followed by mass spectrometry on visual cortex samples of adult mice to identify potential candidates to the regulation of plasticity levels. Comparing fluoxetine-treated adult mice with controls we identified 24 differentially expressed proteins. These proteins are involved in various biological processes, as the control of cytoskeleton, endocytosis and exocytosis, molecular transport, intracellular signaling, control of redox cellular state, metabolism and protein degradation. Preliminary results comparing young mice during the CP of plasticity and adults allowed us to identify 18 differentially expressed proteins. Only part of the proteins modulated during the CP are also modulated by the treatment with fluoxetine, suggesting that the high levels of plasticity in the CP in young mice and those restored by fluoxetine in adults are regulated only partially by shared mechanisms.

We consider that proteomic approaches are needed to identify new potential candidates to the regulation of cortical plasticity and relevant to define a better framework of the underlying molecular mechanisms.

S1P7 Evidencias de la existencia de una comunicación astrocito-pericito en un modelo in vitro de Acidemia Glutárica tipo I

E. Isasi & S. Olivera-Bravo.

Neurobiología Celular y Molecular, Instituto Clemente Estable (IIBCE).

La disfunción vascular cerebral es un hallazgo patológico temprano y frecuente en pacientes con Acidemia Glutárica I (AG-I), enfermedad neurometabólica hereditaria caracterizada por acumulación de ácido glutárico (AG) en fluidos corporales y cerebro. Se desconoce si la disfunción vascular resulta de la toxicidad directa de AG sobre uno o varios tipos celulares y/o de una comunicación aberrante entre las células que conforman la unidad neurovascular (endotelio-pericito-astrocito). Trabajos previos demostraron que los astrocitos podrían ser blancos primarios de la acción del AG, en cambio, las células endoteliales no serían respondedoras a las altas concentraciones del metabolito. No se han estudiado los efectos de AG en los pericitos, pese a que éstos son capaces de regular la permeabilidad, maduración y estabilidad vascular; la angiogénesis y el flujo sanguíneo local en respuesta a la actividad neural. Nuestro objetivo fue estudiar cómo responde el pericito a las altas concentraciones de AG, similares a las reportadas en pacientes, y evaluar la existencia de una interacción pericito-astrocito. Los pericitos aislados de la microvasculatura cerebral de ratas jóvenes fueron tratados con AG (5 mM, 24h) o vehículo, no observándose diferencias en la morfología, proliferación celular, expresión de PDGFR o migración evaluada mediante un ensayo de scratch. Sin embargo, realizando el mismo ensayo en presencia de medio condicionado (MC) de astrocitos de rata tratados previamente con AG (5mM, 24h), se retrasó la migración de los pericitos durante 48h, respecto del MC control, sin afectar la supervivencia o proliferación. Estos resultados indicarían un efecto del AG indirecto sobre los pericitos, mediado por factores solubles astrocitarios que debe ser estudiado en profundidad.

S1P8 In vivo approach to study the internalization of Melanin Concentrating Hormone (MCH) and its receptor in the CNS of the rat

Ruiz-Viroga, V^{1*}, Urbanavicius, J², Torterolo, P³ & Lagos, P¹.

¹Laboratorio de Neurotransmisión Peptídica, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UdeLaR. ² Departamento de Neurofarmacología Experimental, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable. ³Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UdeLaR.

La MCH es un neuropéptido hipotalámico, con un amplio sistema de proyecciones en el SNC. Ejerce sus acciones a través del receptor MCHR-1. Evidencias in vitro, muestran que su activación, induce la internalización del complejo MCH-MCHR-1. Sin embargo, in vivo, las evidencias de la internalización de MCH son escasas. Antecedentes de nuestro grupo demostraron que luego de la administración intracerebroventricular (i.c.v.) de MCH conjugada con rodamina (MCH-ROD), se detectaron células MCH-ROD+ en el núcleo dorsal del rafo (NDR). En este trabajo estudiamos el curso temporal de la internalización de MCH in vivo en el SNC de la rata, enfocándonos en el NDR.

La MCH-ROD fue microinyectada i.c.v. o intra-NDR en ratas macho adultas. Se microinyectó ROD como control. El grupo i.c.v. fue perfundido a los 10, 20 y 60 minutos post-microinyección (T10, T20 y T60, respectivamente) y el intra-NDR a T60. Los cerebros fueron procesados y cortados en criostato. Cortes del NDR con células MCH-ROD+ se utilizaron para ensayos de inmunofluorescencia para detectar serotonina y GFAP. A T10 y T20 i.c.v. observamos células MCH-ROD+ en cuerpo estriado, núcleo Accumbens y núcleo septolateral. A T20 también se observaron marcas en hipocampo, acueducto de Silvio y NDR, en mayor abundancia que a T60. Las señales MCH-ROD+ observadas en el grupo T60 intra-NDR no co-localizaron con neuronas serotoninérgicas o GFAP. Los controles de ROD no revelaron marcas en células.

Este abordaje in vivo utilizando MCH-ROD resulta adecuado para estudiar la internalización de la MCH en diversos núcleos del SNC modulados por ésta.

S1P9 Importancia de las células gliales en procesos de plasticidad sináptica homeostática

I. Bray & N. Vitureira.

Lab. de Comunicación Sináptica, Facultad de Medicina, UdelaR.

La actividad neural está bajo dos requerimientos opuestos: la necesidad de cambio y la de estabilidad. Los cambios en la actividad neural se producen mediante alteraciones en el número y fuerza de las conexiones sinápticas, de forma dependiente de la actividad neuronal, permitiendo que las propiedades del circuito se refinan con la experiencia. ¿Cómo se mantiene cierto grado de constancia en las propiedades básicas de un circuito cuando este necesita tanto del cambio como de la estabilidad? Recientemente, se ha identificado un tipo de plasticidad sináptica denominada "Plasticidad Sináptica Homeostática", la cual se propone, es la encargada de mantener la estabilidad del circuito. Este tipo de plasticidad se define como un mecanismo de "retroalimentación negativo" utilizado por las neuronas para compensar la excitación o inhibición excesivas mediante el ajuste de la fuerza sináptica.

Recientemente, se ha identificado que las células gliales desempeñan un papel activo en los procesos de transferencia y procesamiento de la información. En este contexto, estamos interesados en investigar el papel que cumplen estas células en la plasticidad sináptica homeostática. Para ello, nos propusimos validar una técnica de imagenología lo suficientemente sensible para estimar cambios en la función presináptica y analizar la inducción y/o mantenimiento de este tipo de plasticidad en cultivos neuronales en contacto con células gliales o en su ausencia o escasa presencia. Nuestros resultados sugieren que las células gliales cumplen un papel esencial en la correcta inducción y/o mantenimiento de la plasticidad sináptica homeostática.

S1P10 Diagnóstico de la endometriosis mediante la detección de fibras nerviosas en la capa funcional del endometrio

M.P. Latorre^a, G. Germano^b, A. Achard^b & M.M. Brauer^a.

^a Laboratorio de Biología Celular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, MEC; ^b Servicio de Endoscopia, Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Introducción: El diagnóstico de la endometriosis se ve frecuentemente retrasado por la carencia de métodos mínimamente invasivos que sustituyan a la laparoscopia. En este trabajo evaluamos la aplicabilidad clínica del método de diagnóstico semi-invasivo basado en la detección de fibras nerviosas en la capa funcional del endometrio, el cual normalmente carece de inervación.

Métodos: Se estudiaron biopsias endometriales de 12 pacientes con endometriosis y 10 mujeres control sometidas a laparoscopia por ligadura tubárica. Ninguna de las pacientes recibía tratamiento hormonal. Las fibras nerviosas se demostraron mediante inmunohistoquímica, utilizando el marcador pan-neuronal PGP9.5 que reconoce fibras nerviosas autónomas y sensoriales.

Resultados: Se observó inmunotinción en todas las pacientes con endometriosis. El 25% presentó una densidad de inervación alta compuesta por haces nerviosos y fibras nerviosas aisladas que se distribuían en el estroma, en asociación con las glándulas y el epitelio superficial. El 25% presentó una inervación moderada, compuesta por delgadas fibras nerviosas aisladas que presentaban una distribución histológica similar. El 50% restante presentó estructuras pequeñas, inmunohistoquímicamente específicas, de aspecto "puntiforme". Ninguna de las pacientes control mostró inervación, aunque en el 70% mostró estructuras "puntiformes" similares a las observadas en algunas pacientes con endometriosis.

Conclusiones: A pesar de su variabilidad, el método de diagnóstico de endometriosis basado en la detección de fibras nerviosas en la capa funcional del endometrio continúa siendo prometedor. Su validación requerirá, sin embargo, el estudio de un número mayor de pacientes para establecer posibles influencias del status hormonal, el grado y localización de las lesiones.

S1P11 Semaforina-3a y neuropilina-1 en la denervación del útero en respuesta a estrógeno

A. Richeri^a, G.F. Martínez^a ; C. Chalar^b & M.M. Brauer^a.

^aLab. de Biología Celular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, MEC. ^bSección Bioquímica, Facultad de Ciencias, UdelaR.

El útero se denerva en condiciones fisiológicas y esto es mimetizado por administración sistémica de estradiol (E2), convirtiéndolo en un modelo ventajoso para estudiar los mecanismos que regulan la plasticidad del sistema nervioso adulto. En búsqueda de señales que cambian en el microambiente uterino en respuesta a E2 y ejercen efectos negativos sobre su inervación, demostramos por RT-PCR que Sema3A se expresa en el útero de la rata y se induce en respuesta al E2. Mediante hibridación in situ, revelamos que Sema3A se induce en las áreas de distribución de los nervios intrauterinos con un perfil temporal que coincide con la denervación provocada por E2. Evaluamos por trazado retrógrado e inmunofluorescencia si las neuronas que proyectan al útero expresan el receptor de Sema3A, neuropilina-1 (NRP1). Demostramos que las neuronas simpáticas y sensoriales de proyección uterina expresan NRP1 y encontramos distintos perfiles de regulación en las diferentes poblaciones neuronales: NRP1 no cambia en las simpáticas en degeneración mientras que disminuye en la subpoblación sensorial de neuronas medianas. Estos resultados sugieren que los incrementos en la producción de Sema3A en el útero estrogenizado pueden ser detectados por los nervios uterinos y podrían explicar el desbalance simpático/sensorial que se observa en estas condiciones. Sema3A se suma a la ya demostrada redundancia de otras señales en el útero estrogenizado con efectos negativos para los nervios y pone de manifiesto la relevancia biológica del proceso neurodegenerativo que ocurre en el útero y que hoy se sabe está alterado en varias patologías ginecológicas.

S1P12 Caracterización del crecimiento de axones simpáticos postnatales en matrices tridimensionales de colágeno Tipo I de distintos grados de rigidez

G. F. Martínez^a, A. Richeri^a, N. Unsain^b, A. Cáceres^{bc} & M.M. Brauer^a.

^aLaboratorio de Biología Celular. Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), MEC. Montevideo, Uruguay;

^bLaboratorio de Neurobiología. Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra (IMMF), INIMEC-CONICET, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina. ^cInstituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Córdoba, Argentina.

El colágeno es el componente más abundante de la matriz extracelular (MEC), siendo el Tipo I una de las formas predominantes. Andamios que contienen colágeno Tipo I alineado son ampliamente utilizados en ingeniería de tejidos para promover la regeneración de nervios periféricos. Evidencias indican que la rigidez de la MEC afecta el crecimiento neurítico. En el presente trabajo se caracterizó el crecimiento axonal en matrices tridimensionales de colágeno Tipo I (matrices-3D) de distinto grado de rigidez. Con este fin, se cultivaron explantos de ganglios simpáticos de rata en geles de colágeno control (no rígidos) y geles tratados con glicolaldehído, un agente promotor del entrecruzamiento de fibrillas de colágeno, que aumenta su rigidez. Los explantos ganglionares crecidos en matrices-3D rígidas presentaron halos neuríticos de tamaño significativamente menor que los crecidos en geles control. La morfología del cono de crecimiento de las neuritas (CC) también se vio afectada. El análisis de los cultivos por inmunofluorescencia reveló diferencias en la morfología del citoesqueleto de F-actina. La cuantificación mostró que el 25% de las neuritas crecidas en geles rígidos presentaba CCs con morfología típica de colapsados, mientras que sólo un 3% de los CCs crecidos en geles control mostraron esta morfología. Estos resultados sugieren que no sólo el alineamiento de las fibrillas de colágeno en una matriz, sino también su grado de rigidez es relevante para el crecimiento de los nervios.

S1P13 Cultivo primario de neuronas serotoninérgicas: caracterización morfológica y neuroquímica

Eugenia Saiz^{a*}, Jessika Urbanavicius^b, Giselle Prunell^c & Patricia Lagos^a.

^aLaboratorio de Neurotransmisión Peptídica, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Udelar, ^bDepartamento de Neurofarmacología Experimental y ^cDepartamento de Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable. Montevideo, Uruguay.

Diversas evidencias han mostrado que una disminución en los niveles de serotonina (5-HT) se relacionan con comportamientos depresivos en humanos, por lo que resulta de relevancia poseer un sistema in vitro para estudiar la fisiología de las neuronas serotoninérgicas. Por ello, el objetivo del trabajo fue caracterizar un cultivo primario de romboencefalo, enriquecido en neuronas serotoninérgicas.

Los cultivos se obtuvieron a partir de embriones de rata (E14). Luego de 14 DIV, los cultivos se procesaron para la identificación de fenotipos celulares mediante inmunocitoquímica y para la cuantificación de los niveles de 5-HT y su principal metabolito (5-HIAA) contenidos en las células y los liberados al medio durante 30 minutos. Asimismo, se evaluó la respuesta a tratamientos que modifican la transmisión serotoninérgica.

Los cultivos presentaron en promedio 2% de células 5-HT positivas con extensos procesos. Los niveles basales de 5-HT detectados en las células y en el medio fueron $12,4 \pm 2,5$ ng, y $0,6 \pm 0,3$ ng respectivamente. Así mismo, los niveles de 5-HIAA detectados fueron $4,7 \pm 2,5$ ng en las células y $21,8 \pm 7,5$ ng en el medio. Los estudios dosis-respuesta con citalopram y nortriptilina mostraron un aumento de los niveles de 5-HT en el medio, comparados con los basales, siendo más eficaz el citalopram, como era esperable. Los mayores aumentos se observaron con $1 \mu\text{M}$ de citalopram (25 veces) y $100 \mu\text{M}$ de nortriptilina (16 veces).

Nuestros resultados sugieren que estos cultivos de neuronas serotoninérgicas podrían ser una herramienta de gran utilidad para estudiar el efecto de moduladores de la transmisión serotoninérgica.

S1P14 Delimitación del núcleo ventrolateral del área preóptica (VLPO) mediante inmunohistoquímica para MCH

S. Horta^a, P. Lagos^b, P. Torterolo^a & L. Benedetto^a

^aLaboratorio de Neurobiología del Sueño y ^bLaboratorio de Neurotransmisión Peptídica; Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Udelar.

Introducción: El área ventrolateral del área preóptica (VLPO) fue identificada originalmente como un grupo de neuronas activas durante el sueño, utilizando la proteína Fos como índice de actividad neuronal. Posteriormente, diversos trabajos han mostrado su rol en el sueño. Sin embargo, al día de hoy no se han determinado los límites de dicho núcleo, por lo que existe gran variabilidad en su localización. A su vez, el VLPO recibe proyecciones de neuronas que sintetizan la Hormona Concentradora de Melanina (MCH), un neuropéptido que promueve el sueño, tanto en el VLPO como en otras áreas del cerebro.

Objetivo: Delimitar el VLPO mediante la invasión de fibras MCHérgicas.

Métodos: Se utilizaron cuatro ratas de la cepa Wistar, dos machos y dos hembras. Luego de una sobredosis anestésica, los animales fueron perfundidos con paraformaldehído. Los cerebros fueron congelados y se realizaron cortes seriados a $30 \mu\text{m}$. Posteriormente los cortes fueron procesados mediante inmunohistoquímica para MCH y analizados bajo microscopio y cámara lúcida.

Resultados: Los resultados preliminares muestran que, tanto en machos como en hembras, el VLPO tiene una gran invasión MCHérgica que lo diferencia claramente de las regiones adyacentes, las cuales presentan una escasa invasión de dichas fibras.

Conclusiones: Es posible delimitar el VLPO mediante la visualización de las fibras MCHérgicas, lo que hace a este estudio la primer evidencia de la delimitación precisa del núcleo.

S1P15 Distribución de fibras MCHérgicas en el tronco encefálico del gato

A. Costa; S. Castro & P. Torterolo.

Lab. de Neurobiología del Sueño, Facultad de Medicina, UdelaR.

La hormona concentradora de melanina (MCH) es un neuropéptido sintetizado en neuronas localizadas en el hipotálamo lateral y el área incerto-hipotalámica. Sus funciones biológicas son mediadas por receptores acoplados a proteínas G: MCHR1 y MCHR2. Este último está presente únicamente en carnívoros, primates y el ser humano, haciendo al gato un excelente modelo animal para el estudio de este sistema. Estudios previos han sugerido que la MCH participa en la regulación de funciones tales como la homeostasis energética, el ciclo sueño-vigilia y el control central de la actividad cardiovascular. Las neuronas MCHérgicas constituyen un sistema de inervación difusa a nivel del sistema nervioso central. En el presente trabajo caracterizamos la distribución de la inmunoreactividad MCHérgica en el tronco encefálico del gato, región donde se encuentran varios núcleos vinculados con la regulación del ciclo sueño-vigilia. Se detectaron fibras MCH positivas con sus varicosidades características en varias regiones. Sin embargo, su distribución no es uniforme, presentando zonas con diferentes densidades de inervación. Los mayores niveles de inervación MCHérgica se encontraron en el núcleo dorsal del raphe (DR), el núcleo láterodorsal del tegmento (LDT) y el núcleo pedúnculo pontino (PPT). Nuestros datos ponen en evidencia que, a nivel del tronco encefálico, la principal inervación MCHérgica se encuentra en zonas vinculadas con la regulación del ciclo sueño-vigilia, apoyando la hipótesis de que este neuropéptido ejerce un rol en la regulación del ciclo sueño-vigilia y que nuestro modelo experimental es adecuado para la caracterización de sus funciones en este comportamiento. Financiación: ANII (FCE 2-2011-1-7030); PEDECIBA

S1P16 Screening de actividad antitumoral de potenciales fármacos anti-glioma: aproximaciones in vitro e in vivo

I. Mastandrea^{a,b}, G. Otero^{a,b}, S. Olivera-Bravo^a, M.L. Lavaggi^b, M. Gonzalez^b, H. Cerecetto^b, P. Díaz-Amarilla^a & M. Cabrera^c.

^aNeurobiología Celular y Molecular, IIBCE. ^bGrupo de Química Medicinal, Facultad de Ciencias, UdelaR c I+D de Moléculas Bioactivas, Centro Universitario Regional Noroeste, UdelaR.

Los gliomas son uno de los principales tipos de tumor del sistema nervioso central (SNC) presentando una alta incidencia de muerte dependiendo de las características del tumor y del estadio de su diagnóstico.

Hoy por hoy, debido a las limitaciones en la terapia anti-glioma, la búsqueda de fármacos antineoplásicos que atraviesen la barrera hematoencefálica y afecten solamente al tumor en dosis efectivas es un campo de activa investigación en la industria farmacéutica. En este sentido, dentro de una quimioteca propia se seleccionaron 21 compuestos con actividad citotóxica previamente descrita en otras líneas tumorales no gliales, para ser evaluadas in vitro como potenciales agentes anti-glioma. Se logró identificar 5 flavonoides sintéticos con buen potencial citotóxico en una línea celular C6 (ATCC® CCL-107, derivada de astrocitoma de rata) y que además mostraron una acción selectiva de tres a cuatro veces mayor para las células C6 frente a astrocitos de corteza, sugiriendo que podrían discriminar entre células gliales tumorales y células gliales normales.

Para evaluar la efectividad in vivo de esos compuestos son necesarios modelos animales que sean representativos del desarrollo de la enfermedad, por lo que nos propusimos incursionar en un nuevo modelo de tumorigénesis glial, basándose en un modelo validado (Duckrey et al, 1966) consistente en la administración intracerebroventricular del agente tumorigénico N-metil-N-nitrosourea (NMU) a ratas neonatas. En un período de 4 a 5 meses no se fue posible observar alteraciones morfológicas que sugirieran la presencia de tumores. Como segunda alternativa, algunos de esos animales fueron inyectados por la misma vía con células mesenquimales, desarrollando en el 75% de los casos tumores a nivel de médula en un período de 30 a 60 días.

BIOLOGIA DEL DESARROLLO

S1P17 Distribución y rutas de migración de las células proliferativas en el encéfalo de *Austrolebias charrúa*

M Torres^a, JC Rosillo^a, S Olivera^b, G Casanova^c & A Fernández^a.

^a UNIC-Neuroanatomía Comparada, unidad asociada a la Facultad de Ciencias, IIBCE ^b Departamento de Neurobiología celular y molecular, IIBCE ^c Unidad de microscopía electrónica de transmisión, Facultad de Ciencias UdelaR.

Los estudios comparativos ponen de manifiesto la enorme capacidad de proliferación y de recambio neuronal que existe en teleosteos. En estudios previos de la proliferación en el cerebro de peces anuales de la especie *Austrolebias charrua*, fueron mapeadas múltiples zonas proliferativas y neurogénicas (Fernández y col 2011). Éste mapeo fue realizado en experimentos con Bromodeoxiuridina (BrdU) a 24 hs postinyección. Las paredes ventriculares son las que presentan mayor abundancia de células marcadas que se distribuyen a lo largo del eje antero-posterior del cerebro. La aplicación de nuevos métodos de marcado de proliferación como el del yodo y el clorodeoxiuridina permiten formular nuevas preguntas en relación a la actividad proliferativa y a las rutas de migración de las nuevas células generadas. Peces adultos (6) fueron inyectados intraperitonealmente con yodo y clorodeoxiuridina con una ventana temporal de 30 días. Los peces fueron fijados por perfusión intracardiaca y los cerebros fueron cortados en forma seriada en un vibrátomo. La detección de los marcadores de proliferación se realizó por inmunomarcado. Las imágenes fueron tomadas en un microscopio Confocal en series de 30 micras. La información de la distribución de las diferentes poblaciones proliferativas fue cuantificada y mapeada en el cerebro a través del uso de BioVis3D. Los resultados muestran 3 poblaciones claramente definidas: 1- IdU+ células que captaron el marcador 30 días antes de la fijación, (células migrantes); 2- células CldU+ (confinadas a las paredes ventriculares) y 3- células que captaron ambos marcadores IdU/CldU+ generalmente ubicadas en las paredes ventriculares.

S1P18 Proliferación celular en el cerebro adulto del teleosteo *Mormyrus rume*: evidencias de una nueva zona neurogénica cerebelosa

M. E. Castelló^{ab}, I. Barreiro^b, E. Vila^b, M. D. Radmilovich^b, K. Grant^c.

^a Departamento de Neurociencias Integrativas y Computacionales, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, MEC, ^b Unidad Asociada Histología de Sistemas Sensoriales, Departamento de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, UdelaR, ^c Unité de Neuroscience, information et complexité (UNIC, UPR CNRS 3293), GIF SUR YVETTE - Francia.

La proliferación celular y neurogénesis son fenómenos distribuidos ampliamente en la filogénesis, restringidos en el desarrollo y la evolución. En los mamíferos adultos se acepta que ocurren en sólo dos regiones telencefálicas, no obstante en el cerebelo de los conejos persiste una zona neurogénica subyacente a la piamadre, la capa subpial (SPL; Ponti et al, 2010). Aunque el 75% de las nuevas neuronas generadas en el cerebro de los teleosteos se localiza en el cerebelo, aún no se ha descrito una zona con características similares a la SPL.

Aquí analizamos la distribución espacio-temporal de las zonas proliferativas del cerebro de *Mormyrus rume* adulto, mediante marcación de células en fase S del ciclo celular con BrdU *i/p*. Luego de 2h o 3d de sobrevida evidenciamos la localización y fenotipo celular mediante inmunohistoquímica indirecta y observación por microscopía confocal.

Dos horas post-BrdU, la distribución de células proliferantes en el cerebro de *M. rume* fue similar a la de otros teleosteos, aunque fueron escasas en las zonas proliferativas ventriculares y muy abundantes en el cerebelo, especialmente en la valvula cerebelli. Allí presentaron características similares a la SPL y estuvieron prácticamente ausentes en las capas molecular y granular.

NEUROCIENCIA COGNITIVA Y TEÓRICA

S1P19 Sistemas de memoria y acceso léxico: un estudio de potenciales evocados

E. Fló^{a,b}, C. Zugarramurdi^a, A. Cabana^a & J. Valle Lisboa^{a,b}.

^a Centro de Investigación Básica en Psicología, Facultad de Psicología, UdelAR. ^b Sección Biofísica, Facultad de Ciencias, UdelAR.

El léxico es el diccionario mental que almacena la información fonológica, sintáctica y semántica de las palabras. La información y relaciones codificadas en esta red léxica permiten interpretar el discurso y establecer predicciones, adaptándose a las restricciones temporales que la oralidad impone. Uno de los abordajes experimentales más utilizados para estudiar la naturaleza del léxico ha sido la facilitación semántica (*semantic priming*), donde se observa que el reconocimiento de una palabra es facilitado cuando ésta es precedida por una palabra relacionada semántica (categorial) o asociativamente, por ejemplo en los pares *mesa-silla* o *vaso-agua*. Múltiples estudios indican que en el léxico se codifican además relaciones más extensas basadas en información extralingüística tal como el conocimiento del mundo y el conocimiento de eventos. Esto motiva a redefinir los componentes de significado que se almacenan como información léxica y su estructura. En el presente trabajo exploramos la dinámica de acceso al significado para distintos tipos de relaciones léxicas (semánticas y basadas en eventos) a través de un estudio electrofisiológico de potenciales evocados. En particular utilizamos un protocolo de facilitación bimodal, con el objetivo de evidenciar las diferencias en el acceso a ambos tipos de información. A partir de los resultados proponemos un modelo sobre cómo podrían instanciarse, desde el punto de vista neurobiológico, estos dos tipos de relaciones.

S1P20 Estudio del efecto del contexto en el aprendizaje del significado de palabras

L. Fernández^a, A. Arrieta^a, C. Zugarramurdi^a, A. Cabana^a, J. V. Lisboa^{a,b}

^a Centro de Investigación Básica en Psicología, Facultad de Psicología, UdelAR; ^b Sección Biofísica, Facultad de Ciencias, UdelAR.

Los seres humanos presentan una asombrosa capacidad para aprender rápidamente nuevas palabras, una capacidad denominada "fast-mapping". El presente estudio tiene por objetivo estudiar la influencia del grado de restricción del contexto inicial en el aprendizaje del uso de nuevas palabras, mediante la técnica de potenciales evocados, de modo de replicar y extender resultados publicados en la literatura especializada. A tales efectos seleccionamos 80 oraciones altamente restrictivas y 80 débilmente restrictivas, según juicios de más de cuarenta participantes a partir de un conjunto mayor de oraciones que creamos previamente. Asimismo construimos un conjunto de 320 oraciones para realizar juicios de plausibilidad acerca del uso de palabras y pseudopalabras. A posteriori realizamos un estudio electrofisiológico y comportamental, en el que se le solicitó a los participantes que leyeran oraciones altamente o débilmente restrictivas respecto a la última palabra (palabra conocida o pseudopalabra). Luego se evaluó el conocimiento del uso de esas palabras mediante juicios de plausibilidad de oraciones que las contenían como objeto de un verbo. Repetimos la evaluación (con otras oraciones) luego de un intervalo de 3 minutos de descanso, con el objetivo de estudiar la persistencia de los cambios observados. Presentamos resultados preliminares del estudio.

S1P21 ¿Puede la sugestión hipnótica modular los mecanismos de control atencional?: Evidencia a partir de una tarea Stroop

G. Cipriani^a, D. de León^b, T. Sánchez^c, D. Radesca^d, G. Larre Borges^d, A. Carboni^e.

^{a, b, c, d, e} Centro de Investigación Básica en Psicología, Facultad de Psicología, Udelar.

La hipnosis se define como un estado de atención focalizada con una mayor receptividad a la sugestión. Varios estudios revelan que es posible modular el control atencional a través de sugestión hipnótica. Por ejemplo, Raz y colaboradores (2002) han demostrado que en sujetos con alta sugestionabilidad se ha cancelado el efecto Stroop (enlentecimiento en los tiempos de reacción (TR) al contestar a estímulos incongruentes ej. palabra "ROJO" con tinta azul debido al requerimiento de inhibir la lectura automática) a partir de un procedimiento de hipnosis. Nuestro proyecto tiene como objetivo replicar este hallazgo en personas con alta y baja sugestionabilidad hipnótica. Consistente con investigaciones previas, los resultados preliminares muestran una reducción del efecto stroop en los sujetos altamente sugestionables. Contrario a lo esperado, este efecto parecería producirse por un aumento de los TR en las condiciones congruente (ej. palabra "VERDE" con tinta verde) y neutra (ej. "FLOR" en color azul) y no por la reducción de los TR incongruentes.

S1P22 Representación de tiempo y número en una tarea de bisección

B. Fleischer^{a(x)}, I. Sanchez^{a(x)}, M. González^a & A. Maiche^a

^(x)Estos autores contribuyeron en igual medida.

^a Centro de investigación Básica en Psicología (CIBPsi), Facultad de Psicología, Udelar.

En la última década se ha profundizado en el estudio de un sistema generalizado de magnitudes que incluye al espacio, el tiempo y el número como representaciones que parten de un mismo sistema cognitivo anclado en redes neuronales comunes (A Theory Of Magnitude, Walsh; 2003).

Investigaciones previas sugieren que las representaciones de número y tiempo son ubicadas en una línea de continuidades crecientes hacia la derecha (congruente con el script ortográfico cultural de occidente). En el presente estudio, diseñamos un experimento que busca explorar las relaciones entre número y tiempo mediante una tarea de bisección de líneas donde los sujetos tienen que indicar con un mouse el punto medio de una línea en una pantalla con flancos de carácter numérico (números arábigos), temporal (relojes de arena) y sin flancos (condición control). Asimismo, se manipuló el largo de la línea que se le presentaba al sujeto en dos niveles. La variable dependiente principal se obtiene a partir de la medida del desvío con respecto al centro geométrico de la línea y se expresan en porcentaje de desvío.

Los resultados preliminares sugieren que los flancos de números generan un patrón de desvío claro hacia el número mayor, mientras que para los estímulos temporales esto no es tan claro. Estos resultados podrían indicar que el procesamiento visual de estímulos temporales (para la configuración diseñada en este experimento) no evoca necesariamente las mismas representaciones que los estímulos numéricos.

S1P23 Procesamiento Paralelo

V. Koleszar ¹, A. Cabana ¹, A. Mailhos ¹, A. Maiche ¹, J. Valle Lisboa ^{1,2}

¹ Centro de Investigación Básica en Psicología (CIBPsi), Facultad de Psicología
² Sección Biofísica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

El desarrollo de la noción de número se asienta en diversos sistemas de conocimiento, tales como el sistema de numeración aproximada o capacidades lingüísticas, que deben ser puestos en correspondencia durante el aprendizaje. La noción de número natural implica al mismo tiempo la cardinalidad de un conjunto y la noción de orden. En qué medida esas propiedades de los números dependen de diferentes subsistemas y procesos, es un tema de debate actual. En este trabajo presentamos los resultados preliminares de un estudio de tiempo de reacción y precisión en juicios de orden numérico de niños de primer año de escuela. A partir del estudio realizado utilizando el Plan Ceibal, evaluamos la capacidad para juzgar si una secuencia de tres números está o no ordenada correctamente de izquierda a derecha. Existen cuatro tipos de secuencias; las ordenadas (tres números en orden creciente), las anti-ordenadas (tres números en sentido decreciente), orden - desorden (primer par creciente, segundo decreciente), desorden - orden (primer par decreciente, segundo creciente). Evaluamos tiempo de reacción y precisión. De los casos que aciertan, demoran más en contestar en aquellos casos mixtos (orden-desorden y desorden -orden) que en los casos completamente ordenados y anti-ordenados. Estos resultados sugieren que el procesamiento de la información transcurre en forma paralela. No encontramos evidencias de cambio de estrategias luego del entrenamiento del sistema de numeración aproximada

S1P24 Procesamiento de operaciones lógicas en seres humanos

M.P.Piffaretti^a · A.A.Caputi^a

^aLab. de Neurociencias Integrativas y Computacionales, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable.

Nos preguntamos cómo funciona el cerebro humano al realizar razonamiento lógico. Basados en trabajos teóricos y experimentales previos hipotetizamos que: 1) el reconocimiento de un concepto representado por una imagen visual es la operación lógica más simple (i.e. "A es verdadero") y por lo tanto el tiempo requerido puede ser considerado el mínimo tiempo de procesamiento lógico; 2) las operaciones complejas requieren un tiempo que se incrementa con el número de atributos a evaluar.

Encontramos que el número de variables a evaluar es el principal determinante del tiempo de procesamiento (mínimo $r^2 = 0.81$) y que dicho tiempo aumenta linealmente con el número de variables evaluadas.

Esta relación tiene la misma pendiente cuando el estímulo consistió en una "pizza " en la que había que reconocer la presencia de sectores coloreados o en una imagen en escala de grises de tres objetos comunes. Sin embargo, en este último caso el tiempo de respuesta fue sistemáticamente más largo en una cantidad constante. Aunque la pendiente de esta línea es un buen indicador del tiempo de procesamiento de un atributo, esta regla no se cumple para la negación de las operaciones elementales "Y" y "O" lo que sugiere que la negación tiene un mecanismo de procesamiento diferente al de las otras operaciones.

Para investigar esta cuestión se estudió el EEG cuando un individuo realiza mentalmente las operaciones "A es verdad" y "NO A es verdad" y se encontró que existen diferencias significativas entre ambas tareas en las respuestas promediadas después del estímulo.

S1P25 Concept and ideation of tool use: an event-related potential study

D Lombardo^{ab}, JL Ardanaz^{ac} & AA Caputi^{ab}

^aUnidad Académica asociada FMED/IIBCE Neurofisiología Translacional.

^bDepartamento de neurociencias integrativas y computacionales, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

^cDepartamento de Neurofisiología Instituto de Neurología Prof.A Ricaldoni.

Background: Tool use requires a) identify the contextual associations between tools b) the ideation of a proper sequence of motor actions and c) Elaborate its motor execution. Clinical evidence shows that these functions are distributed over associative parietal, temporal and frontal cortices. Other evidences also indicate that conceptualization (action understanding) and ideation (visuo-spatial elaboration of the action), involve different routes of sensory-motor integration: vision for "use" at temporo-parietal cortex and for "grasp" at the superior parietal cortex.

Objectives: We investigated whether conceptualization and ideation of the use of one same tool (nailing) involve different spatiotemporal profiles of brain activity.

Methods: Event related potentials were calculated as triggered by a picture either showing a hammer and a nail or a hammer and another non-contextually related object. To each the subject was either asked to recognize the tool-object contextual association or to imagine himself hammering a nail.

Results: Tool use imagery evoked a ERP component at occipital and temporo-parietal cortex bilaterally between 300 and 550 ms after the presentation of the congruent stimulus. Another difference between conceptualization and imagination occurred at centro-parietal regions centered at 700 ms post-stimulus. Also, we described important gender differences in the expression of this ERP components.

Discussion: We interpret the more ventral brain activation as a response related to the conceptualization of use. The ideational ERP component is more notable at the centro-parietal brain cortex. The gender differences in this ERP components suggest the existence of complementary cognitives process in the sensory-motor transformations to interact with objects.

NEUROCIENCIA DEL COMPORTAMIENTO

S2P26 El sistema hipocretinérgico promueve el comportamiento maternal en ratas lactantes actuando en el área preóptica medial

M. Rivas^a, P. Torterolo^a, A. Ferreira^b & L. Benedetto^a

^a Dep. de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelaR. ^b Dep. de Fisiología y Nutrición, Facultad de Ciencias, UdelaR.

Introducción. Las hipocretinas (HCRT) son dos neuropéptidos (HCRT-1 y HCRT-2) que promueven los comportamientos motivados. La actividad del sistema hipocretinérgico aumenta durante la lactancia y la administración intracerebroventricular de HCRT estimula el comportamiento maternal (CM) activo en ratones, aunque se desconoce su sitio de acción. Hipotetizamos que las HCRT promueven el CM activo actuando en el área preóptica medial (mPOA), área clave en el control del CM.

Objetivo. Determinar si el sistema hipocretinérgico estimula el CM actuando en el mPOA durante el postparto temprano (PPTE) y tardío (PPTA).

Métodos. El día 2 u 11 postparto, hembras lactantes se implantaron con cánulas guías bilaterales dirigidas al mPOA. Tres días después se evaluó el CM luego de la microinyección de HCRT-1 (10 o 100 μ M; 0,3 μ l) o del antagonista selectivo del receptor HCRT-1 (SB-334867, 250 μ M) y sus respectivos vehículos en el mPOA en PPTE o PPTA.

Resultados. Mientras que la administración de HCRT-1 solo aumentó los lamidos en el PPTA, el bloqueo de la HCRT-1 endógena disminuyó los lamidos corporales ($T_8= 2.2$, $p = 0.028$) y anogenitales ($T_8= 2.5$, $p = 0.012$) en PPTE y acarreo ($T_8= 2.2$, $p = 0.028$) y lamidos corporales ($T_8= 2.5$, $p = 0.012$) en PPTA. A su vez, incrementó el tiempo en las posturas de amamantamiento en PPTE ($T_8 = 1.96$; $p = 0.049$) y tendió a aumentar en PPTA ($T_8 = 1.82$; $p = 0.069$).

Conclusión. Los niveles endógenos de HCRT en el mPOA son necesarios para el CM normal de la rata.

S2P27 El valor de incentivo de crías neonatas y juveniles varía de acuerdo a las condiciones reproductivas de las ratas madres

S. Pose^a & N. Uriarte^a

^a Lab. de Neurociencias, Facultad de Ciencias, UdelaR.

En la rata, el comportamiento maternal cambia durante el postparto, adaptándose a las características de las crías en desarrollo, proceso que involucra la participación activa de circuitos neurales que regulan la conducta y motivación maternal. El objetivo de este trabajo fue evaluar el valor de incentivo de crías de diferentes edades, en madres en etapas diferentes del postparto. Registramos el comportamiento de 3 grupos de hembras: a) con camadas superpuestas, **CS** (hembras cuidando neonatos y juveniles simultáneamente; $n=10$); b) multíparas en posparto temprano, **MPTemp** (crías neonatas; $n=5$); c) multíparas en posparto tardío, **MPTar** (crías juveniles; $n=7$), en el modelo de preferencia de 3 compartimientos (laberinto elevado en Y) utilizando como estímulos neonatos, juveniles y neutro. Analizamos el tiempo en cada compartimiento, el porcentaje de hembras que prefirió cada estímulo ($>50\%$), y el esfuerzo realizado para obtenerlos. Todas las hembras **MPTemp** mostraron preferencia por los neonatos mientras que los grupos **CS** y **MPTar** no prefirieron ningún estímulo. Las hembras **CS** y las **MPTemp** mostraron significativamente más intentos por obtener los neonatos que los juveniles y las **MPTar** mostraron significativamente menos intentos de obtener ambos estímulos. Estos resultados muestran una disociación entre las variables analizadas, ya que las hembras **CS** no prefieren los neonatos sobre los juveniles, sin embargo realizan significativamente más esfuerzo para obtener los primeros. Proponemos que el esfuerzo empleado para obtener las crías sería dependiente de la influencia hormonal (**CS** y **MPTemp**) mientras que el establecimiento de preferencia involucraría una evaluación del valor de incentivo relativo de cada estímulo.

S2P28 Bases neurales de la variabilidad en la respuesta comportamental a las crías (parental o infanticida) en ratones inexperimentados (C57BL/6)

M. Alsina-Llanes & D. Olazábal

^aLaboratorio de Neurociencias comportamental y molecular, Facultad de Medicina, Udelar.

Existe una importante variabilidad en la respuesta inmediata exhibida por hembras y machos inexperimentados de ratón cuando son expuestas a las crías por primera vez (parental, no parental o infanticida). En este estudio, nos propusimos determinar las áreas cerebrales que expresan Fos cuando hembras y machos son expuestos a las crías por primera vez (15 min) y despliegan comportamiento parental completo (PC), parental incompleto (PI), no parental (NP) o infanticida (I). Se utilizaron grupos controles: hembras sin exposición (Ctl) y machos expuestos a un canasto (Cto). Se analizaron las diferentes subregiones del área preóptica media (MPOA), núcleo hipotalámico ventromedial (VMH), amígdala cortical (AmC) y medial (AmM). No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las subregiones del MPOA, sugiriendo que en esta área no ocurre una expresión diferencial de Fos durante el despliegue de comportamiento PC en los primeros 15 min. Las hembras PI mostraron mayores niveles de Fos en la AmM en comparación a las Ctl (1.4, $p < 0.05$), sugiriendo que esta área podría participar en la transición hacia el comportamiento PC. El vMPOA mostró mayores niveles de Fos ($t = 2.4$, $p < 0.05$) en machos infanticidas en comparación a los expuestos a un canasto, sugiriendo su participación en la respuesta infanticida y/o inhibición del comportamiento parental. Este trabajo presenta por primera vez un análisis de las áreas reclutadas en forma inmediata y/o transitoria cuando los animales son expuestos a crías por primera vez y despliegan diferentes comportamientos.

Financiamiento: Iniciación a la investigación CSIC a M.A., PEDECIBA.

S2P29 Motivación y comportamiento sexual de ratas hembras adolescentes y adultas

L. Machado^a, D. Agrati^a, H. Delgado^a, C. Scorza^b, A. Ferreira^a

^aSección Fisiología y Nutrición, Facultad de Ciencias, Montevideo, Uruguay; ^bInstituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay.

El comportamiento sexual de la rata hembra es altamente motivado y se organiza temporalmente en función del comportamiento del macho; dependiendo de la actividad del sistema dopaminérgico y de la corteza prefrontal medial. Durante la adolescencia, estos sistemas se encuentran aún en desarrollo y son más sensibles a los efectos de drogas de abuso que en la etapa adulta. Sin embargo, se desconoce si durante la adolescencia el comportamiento sexual difiere al exhibido por hembras adultas. Por este motivo nos propusimos comparar la motivación sexual -en un modelo de preferencia macho vs hembra- y el comportamiento en una arena sexual de hembras adolescentes y adulta 4-7 días luego de finalizado un tratamiento crónico con vehículo o cocaína (15,0 mg/kg. i.p x10 días). Observamos que la preferencia por el macho fue mayor en las adolescentes que en las adultas. No detectamos diferencias en la proceptividad ni la receptividad entre ambos grupos, si bien las adolescentes exhibieron más corridas y exploración social. La cocaína disminuyó la preferencia por el macho de las adolescentes y, si bien no distorsionó de forma evidente su comportamiento sexual, alteró el comportamiento del macho frente a ellas; no observándose efectos de esta droga en las hembras adultas. Estos resultados indican que el comportamiento sexual durante la adolescencia no difiere sustancialmente del exhibido en la etapa adulta. Por otra parte, la mayor preferencia sexual de las adolescentes, así como el efecto de la cocaína en éstas podría deberse a una mayor sensibilidad del sistema dopaminérgico durante este período.

S2P30 Efectos de la pasta base de cocaína (PBC) sobre el sueño. Rol de la cafeína.

Natalia Schwarzkopf¹, Patricia Lagos¹, Atilio Falconi¹, Cecilia Scorza² y Pablo Torterolo¹

¹Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelaR, ²Departamento de Neurofarmacología Experimental, IIBCE. Montevideo, Uruguay.

La pasta base de cocaína (PBC) es una droga ilegal de abuso, de consumo frecuente en Uruguay. Dicha droga se extrae de las etapas tempranas del procesamiento de las hojas de coca, siendo la cocaína (en su forma de base) uno de sus principales componentes. La PBC obtenida por incautaciones está compuesta principalmente por cocaína base y por cafeína como adulterante.

Dado que los consumidores de PBC presentan graves alteraciones del sueño, en estudios previos caracterizamos los efectos agudos inducidos por distintas muestras de PBC sobre el ciclo sueño-vigilia en ratas. Observamos que las ratas tratadas con una muestra de PBC (PBC₇), con alto porcentaje de cafeína, mostraron un efecto más potente como disruptor del sueño. En el presente estudio, analizamos los efectos de clorhidrato de cocaína (CC, 5 mg/kg), cafeína (2.5 mg/kg) y la administración conjunta de ambas drogas, a dosis equivalentes a su contenido en la PBC₇.

Ratas machos adultas (n = 4) fueron implantadas con electrodos corticales y musculares para registros polisomnográficos. Estos se realizaron durante 6 horas en condiciones de libre movimiento (fase de luz). Se analizaron los porcentaje de vigilia, sueño lento (etapas S1 y S2), sueño REM y sus latencias.

Observamos que, en comparación con cocaína, la administración simultánea de CC y cafeína aumenta el porcentaje de vigilia, disminuye el sueño lento y prolonga las latencias a S2 y sueño REM.

Este dato confirma que la cafeína como adulterante de la PBC, es un factor crítico en la disrupción del sueño causado por PBC.

Financiado por FSS 2009 1613 y PEDECIBA

S2P31 Variabilidad de la frecuencia cardíaca durante el sueño REM y la cataplejía inducidas por carbacol

Velásquez, Noelia^{1(*)}; Brando, Victoria¹; Castro, Santiago¹; Cavelli, Matías¹; Rodriguez, Zulma¹; Falconi, Atilio¹; Torterolo, Pablo¹; Migliaro, Eduardo¹

¹ - Facultad de Medicina, Universidad de la República | (*) Uruguay

La modulación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) ejercida por el sistema nervioso central durante el sueño no está totalmente comprendida. Recientemente encontramos en el gato que la representación en el tiempo de los intervalos entre latidos cardíacos (tacograma) se modifica al comparar la vigilia (W) y el sueño. Este muestra un patrón acoplado al ritmo respiratorio durante el sueño no-REM (NREM), mientras que se desorganiza durante el sueño REM (Brando et al., 2014). Las microinyecciones de carbacol en el nucleus pontis oralis (NPO) genera un estado con características fisiológicas indistinguibles a las del sueño REM (REM-carb). También se puede generar un estado disociado de vigilia que se caracteriza por su desincronización del EEG y atonia muscular en un animal alerta (cataplejía). El objetivo de este trabajo fue comparar la VFC y su correlación con la frecuencia respiratoria en W, sueño natural, REM-carb y cataplejía. Para esto realizamos registros polisomnográficos y electrocardiográficos en gatos preparados crónicamente registrados en condiciones semirestringidas.

Encontramos que la VFC del sueño REM-carb muestra un patrón rítmico, acoplado al ritmo respiratorio, mientras que la cataplejía presenta un patrón similar al de W. El análisis en el dominio frecuencias del tacograma muestra que la banda frecuencias baja (LF) es significativamente mayor durante el sueño REM natural que en los estados inducidos por carbacol.

S2P32 Efecto de la atropina sobre el EEG: ondas lentas y oscilaciones gamma (30-45 Hz) coherentes

S. Castro^a, P. Vollono^a, M. Cavelli^a, N. Velásquez^a, E. Migliaro^b, A. Falconi^a y P. Torterolo^a

^a Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelaR. ^b Laboratorio de Fisiología Cardiovascular, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelaR.

Las oscilaciones en la banda gamma de frecuencia (30-45 Hz) generadas por interacciones entre áreas corticales y subcorticales juegan un rol preponderante en las funciones cognitivas. Recientemente analizamos estas interacciones por medio del análisis cuantitativo del electroencefalograma (EEG), utilizando el algoritmo matemático llamado "coherencia" (Castro et al., European J Neuroscience, 37:1330). Observamos que la coherencia gamma es muy alta durante la vigilia alerta (AW), disminuye en vigilia tranquila (QW) y en sueño no-REM (NREM), desapareciendo durante el sueño REM.

Dado que para la generación y mantenimiento de la vigilia es crítica la actividad de neuronas colinérgicas que forman parte de los sistemas activadores, estudiamos la coherencia gamma bajo el efecto de la atropina, antagonista colinérgico muscarínico.

Cuatro gatos fueron implantados con macroelectrodos en varias regiones corticales para registros polisomnográficos en condiciones semirestringidas. Se administró atropina (0.4 mg/kg i.m.) durante la vigilia y registró durante 4 horas y se analizó la coherencia del EEG entre pares de regiones corticales.

Dosis de atropina que aumentan la frecuencia cardíaca y eliminan su variabilidad, generaron un comportamiento de vigilia en presencia de un EEG con ondas lentas similares al sueño NREM. Sin embargo, la atropina generó oscilaciones gamma coherentes, similares a AW. La coherencia gamma fue significativamente mayor a la observada durante QW, NREM y REM ($P < 0.0001$).

El aumento de la coherencia gamma producida por atropina explicaría la disociación en que un comportamiento de vigilia coexiste con la presencia de ondas lentas características de sueño NREM.

Financiado por ANII (FCE 2-2011-1-7030) y PEDECIBA.

S2P33 Máximo desacoplamiento de la actividad gamma (30-100 Hz) del EEG durante el sueño REM. Un rasgo conservado del sueño REM en los mamíferos

M. Cavelli^a, S. Castro^a, A. Falconi^a, N. Schwarzkopf^a, P. Torterolo^a

^a Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelaR, Montevideo, Uruguay.

Las funciones cognitivas como la percepción, las memorias y actos motores requieren la coordinación e integración de grandes poblaciones de neuronas en regiones corticales y subcorticales que se activan en forma secuencial y/o sincrónica. Las oscilaciones de alta frecuencia (30-100 Hz) del electroencefalograma, se postula son producto de estas interacciones y están involucrados en la integración temporal de los eventos neurales distribuidos, lo que resulta en una experiencia perceptual unificada. El alcance de estas interacciones puede ser examinada mediante el algoritmo matemático llamado "coherencia", que refleja la "fuerza" de las interacciones funcionales entre diferentes áreas. El presente estudio analiza la coherencia de EEG de la banda gamma durante la vigilia (W), el sueño no-REM (NREM) y el sueño REM.

Ratas fueron implantadas con electrodos en diferentes cortezas para monitorear la actividad del EEG. La coherencia de la banda gamma fue analizada entre los rangos 30-48 y 52 – 100 Hz.

Los valores mínimos de coherencia en la banda gamma del EEG para todas las combinaciones de cortezas analizadas, siempre fueron encontrados durante el sueño REM.

Concluimos que las interacciones funcionales de alta frecuencia entre áreas corticales son radicalmente distintas entre la vigilia y el sueño. La reducción de la coherencia gamma durante el sueño REM puede ser la base del procesamiento cognitivo característico durante los ensueños. Dado que esta característica se conserva en otros mamíferos, incluidos los humanos, consideramos que este desacoplamiento de la actividad gamma durante el sueño REM es un rasgo definitorio del sueño REM en los mamíferos.

S2P34 El anestésico uretano suprime la coherencia de la banda gamma (30-100 Hz) de frecuencia del EEG

Noelia Santana^a, Matías Cavelli^a, Santiago Castro^a, Atilio Falconi^a y Pablo Torterolo^a

^aLaboratorio de Neurobiología del Sueño, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelaR.

Introducción: Las funciones cognitivas requieren la integración de grandes poblaciones neuronales en regiones corticales y subcorticales que se activan en forma secuencial y/o sincrónica. En el electroencefalograma (EEG) se distinguen oscilaciones de 30 a 100 Hz (banda gamma de frecuencia). Estas han sido involucradas en la codificación temporal de la actividad neural distribuida, necesaria para una actividad cognitiva normal.

El uretano es un anestésico que genera en el EEG ciclos con ondas lentas (0.5-3 Hz) y husos de sueño similares al sueño no-REM (NREM), seguidos de desincronización y ritmo theta (4 a 8 Hz) similares al sueño REM.

Objetivo: Estudiar la interacción funcional de las oscilaciones gamma entre diferentes áreas corticales de la rata, durante vigilia, sueño y la anestesia con uretano.

Métodos: Mediante implantes crónicos con electrodos en diferentes cortezas cerebrales se registró el EEG. Posteriormente, este fue analizado mediante el algoritmo matemático llamado "coherencia" durante vigilia, sueño NREM, sueño REM y bajo efecto del uretano (1-1.5 g/kg). Mayor coherencia entre dos áreas corticales sugiere mayor interacción funcional entre ellas.

Resultados: La máxima coherencia gamma se observó durante la vigilia. Esta disminuyó durante el sueño, especialmente durante el sueño REM. Los valores mínimos se observaron bajo el efecto del uretano.

Conclusión: Durante el sueño y la anestesia existe una marcada disminución de la coherencia gamma entre áreas distantes de la neocorteza. Dicha disminución podría explicar la reducción de las funciones cognitivas en el sueño y la narcosis inducida por anestésicos.

Financiación: PEDECIBA. MC y SC son becarios de ANII.

S2P35 Control neuroendócrino de la agresión territorial no reproductiva

L Zubizarreta^{a,b}, L Quintana^b, C Jalabert^b & A Silva^{c,b}

^a Laboratorio de Neurofisiología Celular y Sináptica, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelaR. ^b Unidad Bases Neurales de la Conducta, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable. ^c Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias, UdelaR.

El control neuroendócrino de la agresión ha sido asociado a altos niveles de andrógenos circulantes en machos de varias especies en contexto reproductivo, pero se ha reportado que en algunas especies ocurre también fuera del período reproductivo (gónadas regresadas y bajos niveles de andrógenos circulantes). La aromatización de andrógenos a estrógenos juega un rol clave en la regulación de la agresión no reproductiva en aves y mamíferos, y no ha sido explorada en teleosteos. El pez *Gymnotus omarorum* presenta agresión territorial no reproductiva (ATNR) en ambos sexos, cuyo outcome depende del tamaño, y en machos persiste luego de la castración. Hipotetizamos que en ambos sexos la regulación de la ATNR depende de la síntesis cerebral de estradiol, y no de su producción gonadal. Abordamos esta hipótesis con un enfoque multidisciplinario 1. Caracterización ecológica de territorios individuales, y su correlación con tamaño corporal, hormonas cerebrales y circulantes. 2. Caracterización conductual de la ATNR y el efecto de la inhibición de aromatización. 3. Identificación de la enzima aromataasa en regiones cerebrales asociadas a la conducta social. Nuestros primeros resultados nos indican que en poblaciones naturales el tamaño de los territorios correlaciona con el peso del animal y con el contenido de oxígeno. No encontramos diferencias de territorios relacionadas a sexo. Asimismo, la ATNR estudiada en experimentos diádicos, no muestra diferencias sexuales. Por otro lado, el bloqueo de la aromatización en machos altera la conducta agresiva, mostrando por primera vez en un teleosteo, que la ATNR depende de una vía estrogénica no gonadal.

S2P36 Distinct neuromodulation of aggression and violence-like behavior in the weakly electric fish *Gymnotus omarorum*

Rossana Perrone^a, Lucía Zubizarreta^{a,b} & Ana Silva^{a,c}

^a Unidad Bases Neuronales de la Conducta, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable; ^b Laboratorio de Neurofisiología Celular y Sináptica, Departamento de Neurofisiología, Facultad de Medicina, UdeLaR; ^c Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias, UdeLaR.

Violence is defined as a non-adaptive aggressive behavior, expressed out of context, without inhibitory control. Understanding the mechanisms underlying the transition from adaptive aggression to violence is a requirement for the search of applicable solutions to the socio-cultural problem of human violence. Control of aggression depends on a neural network highly conserved among vertebrates. Ethical implications and methodological difficulties of the research of violence require the development of novel animal model systems. *Gymnotus omarorum* exhibits inter and intrasexual non-reproductive territorial aggression. We tested the agonistic behavior of dyads of *G. omarorum* in small and large plain arenas. We observed violent-like behavior in dyads tested in small tanks: short first attack latency, bites oriented to vulnerable parts, and the lack of dominants' response to subordinates' submissive signals. When tested in large tanks, no violence-like traits were observed: first attack latency increased, attack rate of dominants and electric submission significantly decreased, whereas submissive chirps and post-resolution dominants' attacks disappeared. Serotonin (5HT) and vasotocin are well known modulators of aggression and their actions were explored in this study. Most violent-like displays observed in the small arena were suppressed after IP administration of 5HT_{1A} receptor agonist prior to encounter, whereas IP administration of vasotocin prior to the encounter failed to induce violent-like displays in the large arena. These results confirm the interest of this novel model system for the study of the neuroendocrine modulation of aggression and violence in teleosts that might shed light on general strategies of brain control among vertebrates.

S2P37 ¿Existe relación entre los niveles de Dopamina insular y el consumo de alcohol en ratas?.

P. Ruiz¹, A. Calliari¹, R. Pautassi²

¹ Área de Biofísica, Facultad de Veterinaria, UdeLaR;

² Instituto de Investigaciones Médicas Mercedes y Martín Ferreyra, UNC.

Existe una alta comorbilidad entre la depresión y el consumo de alcohol, con mecanismos subyacentes relativamente inciertos. El objetivo fue estudiar, en ratas adolescentes deprimidas farmacológicamente, la relación entre los niveles de dopamina insular y el consumo de alcohol. Ratas adolescentes (n = 32), machos y hembras, fueron deprimidas a través de la administración de reserpina (0.0 o 1.0 mg/kg, i.g.) durante los días postnatales (DP) 30 a 33, y tratadas con el antidepresivo fluoxetina (0 o 10 mg/kg, i.g.) durante los DPs 34-37. Los 4 grupos experimentales (n=8) (VEH-0.0, VEH-10.0, RES-0.0 y RES-10.0) fueron evaluados durante los DPs 34-37 en una prueba de consumo de alcohol de dos vías (alcohol 3% vs vehículo), de 2 horas de duración. El DP 38 los animales fueron sacrificados para analizar los niveles de dopamina en ínsula mediante HPLC. Los animales dosificados con reserpina mostraron comportamiento depresivo en una prueba de luz-oscuridad, niveles de dopamina significativamente menores y mayor consumo de alcohol (RES-0.0 vs VEH-0.0, p<0,05). El antidepresivo disminuyó el consumo de alcohol en los animales deprimidos (RES-0.0 vs RES-10.0). También redujo los niveles de dopamina y aumentó el consumo de alcohol en los controles (VEH-0.0 vs VEH-10.0). Los resultados indican una asociación entre niveles disminuidos de dopamina insular, depresión y consumo exacerbado de alcohol.

PATOLOGÍAS DEL SISTEMA NERVIOSO

S2P38 Diferencias en la perfusión cerebral regional en la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y tardío.

Claudia Pascovich¹; María Langhain¹; Alvaro Gómez²; Alicia Silveira¹; Rodolfo Ferrando¹

¹ Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdeLaR

² Departamento de Procesamiento de Señales, Instituto de Ingeniería Eléctrica, Facultad de Ingeniería, UdeLaR

Introducción. Existe evidencia de que los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) de inicio precoz (EAIP) presentan síntomas focales corticales más prominentes que los de inicio tardío (EAIT) para el mismo estadio clínico, mientras que en pacientes con EAIT predominan alteraciones de la memoria. Los estudios de neuroimagen que evaluaron estas diferencias son limitados y la causa de las mismas aún no ha sido aclarada.

Objetivo. Evaluar las diferencias en la disfunción cerebral en la EA de inicio precoz y tardío.

Metodología. 28 pacientes con EAIP (29-62 años), 28 con EAIT (65-84 años) y 30 controles normales (54-89 años), fueron evaluados con SPECT con ^{99m}Tc-ECD. El diagnóstico de EA se realizó mediante los criterios de NIA-AA. El nivel socioeconómico y el estadio clínico de la EA (GDS 5-6) fueron similares en ambos grupos. Las imágenes se analizaron mediante ANOVA en SPM8, con un umbral de $p < 0,01$ corr. y clusters mayores a 100 voxels. Se utilizó el cerebelo para normalización de intensidades. Se analizó la correlación entre las imágenes de los pacientes con EA y la edad de los mismos.

Resultados y conclusión. Ambos grupos mostraron extensa hipoperfusión temporoparietal posterior y del cíngulo posterior bilateral. Los pacientes con EAIP presentaron hipoperfusión más severa en corteza posterior a un estadio clínico similar, con extensión frontal adicional. La edad se correlacionó positivamente con los trastornos de corteza posterior. Los hallazgos orientan a diferencias en la reserva cognitiva como causa más probable, más que a la presencia de patología más agresiva en la EAIP.

S2P39 Trastornos de la perfusión cerebral frontotemporal en la insuficiencia cardíaca congestiva

Claudia Pascovich¹, Ronald García², Andrés Damian¹, María Langhain¹, Emperatriz Angarita², Rodolfo Ferrando¹.

¹ Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

² Fundación Cardiovascular de Colombia. Bucaramanga, Colombia.

Introducción. La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es una enfermedad frecuente en la que se han evidenciado trastornos cognitivos que podrían tener como base la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). La hipoxia crónica podría causar neurotoxicidad, particularmente en ciertas áreas más vulnerables como son el hipocampo, la amígdala, los lóbulos frontales y el cerebelo.

Objetivo. Evaluar si la ICC se asocia a trastornos de la perfusión cerebral regional.

Metodología. 60 pacientes con ICC ($65,4 \pm 9,8$ años; clase funcional I-IV; FEVI 10-68%) y 40 controles normales ($61,9 \pm 16,4$ años) fueron evaluados mediante SPECT cerebral con ^{99m}Tc-ECD. Los grupos no difirieron en edad y género. Se excluyeron pacientes con enfermedad neurológica y psiquiátrica. Las imágenes se analizaron mediante test de t en SPM8, con un umbral de $p < 0,01$ corr. (o $p < 0,001$ no corr.) y clusters mayores a 100 voxels. Se repitieron las comparaciones excluyendo ICC de probable causa isquémica o posible depresión concomitante y se estudió la correlación positiva con la FEVI.

Resultados y conclusión. Los pacientes con ICC presentaron extensa hipoperfusión frontotemporal y en la protuberancia, que permaneció al excluir pacientes con posible causa isquémica o depresión. La FEVI se correlacionó positivamente con la perfusión frontal dorsal. Los hallazgos constituyen la probable base neural de los trastornos cognitivos descritos en estos pacientes y orientan a la hipoxia crónica resultante de la ICC como su causa principal.

S2P40 Efecto de la fluoxetina sobre la actividad de neuronas MCHérgicas y no MCHérgicas del hipotálamo posterolateral

Claudia Pascovich¹, Mayda Rivas¹, Natalia Schwarkopf¹, Helena Deutch², Patricia Vollono², Patricia Lagos², Atilio Falconi¹ y Pablo Torterolo¹

¹ Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Depto. Fisiología, Facultad de Medicina, UdelAR.

² Depto. Fisiología, Facultad de Medicina, UdelAR.

Antecedentes. La depresión mayor (DM) es una enfermedad frecuente, cuyos mecanismos fisiopatológicos no son claramente conocidos. En el hipotálamo postero-lateral (HPL), sitio importante de control homeostático, es donde se localizan las neuronas que sintetizan el neuromodulador hormona concentradora de melanina (MCH). El sistema MCHérgico está involucrado en la DM destacándose que antagonistas del receptor-1 de MCH tienen un efecto antidepressivo en modelos animales, y el tratamiento con fluoxetina (antidepressivo inhibidor de la recaptación de serotonina) disminuye las concentraciones de MCH en el LCR. Por lo tanto, nuestra hipótesis es que la fluoxetina produciría una inhibición de la descarga de las neuronas MCHérgicas.

Objetivo. Estudiar el efecto de la fluoxetina sobre neuronas MCHérgicas del HPL.

Metodología. En ratas anestesiadas, se realizaron registros neuronales extracelulares en el HPL mediante micropipetas dobles y se administró fluoxetina yuxtacelularmente. Las neuronas registradas fueron marcadas con neurobiotina e identificadas mediante doble inmunohistoquímica para neurobiotina y MCH.

Resultados y conclusión. La aplicación de fluoxetina (1,25 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) disminuyó la frecuencia de descarga de las neuronas del HPL (8 de 9) desde una frecuencia de $5,4 \pm 5,7$ a $2,5 \pm 3,2$ Hz con una latencia de $12,3 \pm 16,3$ s y una duración del efecto de 86 ± 60 s. De 4 neuronas marcadas con neurobiotina, una resultó ser MCHérgica y las otras 3 no-MCHérgicas. El vehículo no provocó efecto significativo. Concluimos que la fluoxetina disminuye la actividad tanto de neuronas MCHérgicas como no MCHérgicas del HPL. Financiado por ANII (FCE-1-2011-1-5997) y PEDECIBA.

S2P41 Neuroprotección de la vía nigro-estriatal inducida por agonismo nicotínico crónico en un modelo experimental de Enfermedad de Parkinson

C. Mouhapse, G. Costa, JA. Abin-Carriquiry, F. Dajas y G. Prunell

Dpto. Neuroquímica, IIBCE, Montevideo, Uruguay.

La Enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por alteraciones motoras asociadas a la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la Sustancia Nigra parscompacta (SNc) y una disminución de dopamina en sus terminales del Cuerpo Estriado (CE). Los tratamientos disponibles no detienen el proceso neurodegenerativo.

Estudios epidemiológicos indican que los fumadores de tabaco tienen menor incidencia de EP lo que podría atribuirse a la acción de la nicotina sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR).

Para estudiar los efectos del agonismo nicotínico en un modelo de EP, se indujo la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNc de ratas inyectando rotenona unilateralmente en el haz-medial del cerebro-anterior, y se administró nicotina a los animales desde 5-días antes y hasta 30-días post-lesión. Los resultados muestran que los animales tratados con nicotina tienen más células dopaminérgicas remanentes en la SNc y mayor número de terminales dopaminérgicas en CE dorso-lateral a los 30 días-post-lesión en comparación a los animales no tratados, determinado por inmunohistoquímica para Tirosina Hidroxilasa. Esto está asociado a mayores niveles de dopamina en el CE determinados por HPLC-DE y a un mejor desempeño motor en el test del cilindro. Por otro lado las neuronas dopaminérgicas remanentes de los animales tratados con nicotina mostraron una mayor señal de sub-unidad $\alpha 4$ de nAChR en comparación a los no tratados.

Los resultados evidencian un efecto neuroprotector inducido por agonismo nicotínico en un modelo de EP *in-vivo*, apoyando la hipótesis de que los nAChR podrían ser un blanco terapéutico para la EP.

S2P42 Characterization of a Huntington's disease model induced by Tunicamycin

Romina Barreto-Núñez¹; Sofia Ibarburu¹; Emiliano Trias¹; Pablo Díaz-Amarilla²; Silvia Olivera²; Luis Barbeito¹

¹ Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay; ²Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay.

Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative fatal disease caused by a polyglutamine expansion in the protein huntingtin (HTT). Clinically, is characterized by motor disorders accompanied by cognitive and psychiatric alterations. There is no effective treatment to prevent or slow HD symptoms. Several rodent models of the disease have been developed expressing N-terminal truncated fragments of mHtt.

The role of endoplasmic reticulum (ER) stress in HD has gained particular interest as a pathogenic mechanism leading to neurodegeneration. Mutations in the HTT form aggregates in the ER, generating a chronic ER stress affecting both neurons and glial cells. Studies in different models suggest that altering the secretory pathway by protein inclusions and miss-folding protein trigger ER stress that could contribute to the HD pathology. Tunicamycin (TM) is an antibiotic that inhibits protein glycosylation and induce ER stress by the accumulation of non-glycosylated proteins. Previous studies have showed that intra-striatal injection of TM increases nuclear aggregation of mHtt and also the expression of GRP78.

In the present study we have injected TM intraventricularly into the cisterna magna of adult rats (5 g). Our results show that a single ICM injection of TM was able to generate a clinical phenotype resembling that of HD, characterized abnormal motor behavior, significant loss of NeuN+ cells in the striatum, an increase of the volume of the lateral ventricle accompanied with a significant increase in glial reactivity. Taken together, these data suggest that TM can be used as an alternative model of HD associated with widespread ER stress.

S2P43 Smoked cocaine: chemical analysis of seized samples and the role of caffeine in its central actions

M. Galvalis^a, J.P. Prieto^a, M. Martínez^b, J.A. Abin-Carriquiry^b & C. Scorza^a

^aDepartment of Experimental Neuropharmacology and ^bDepartment of Neurochemistry, IIBCE, Montevideo, Uruguay.

Coca-paste (CP) is an illegal drug of abuse. Its consumption produces a potent stimulant effect and a fast and high dependence in its users. CP has a variable content of cocaine (base), impurities and adulterants. Nowadays, we know that CP dependence can be largely explained by the route of administration (pulmonary inhalation); however, we have proposed that the chemical composition is another relevant factor to be considered. In this work we analyzed the chemical content of several CP samples seized in Uruguay and evaluated the stimulant effect induced by the volatilization of some representative CP samples. The role of caffeine was particularly investigated in the behavioral outcome.

CP chemical content was first identified by mean GC-MS and then the components were quantified by HPLC-DAD. The stimulant effect was evaluated in male Wistar rats acutely exposed (10 min.) to different CP volatilized samples. Locomotor activity was automatically recorded by a video-tracking software (Ethovision) in an Open Field test. Chemical analysis has shown CP samples with high (70 %) and low (13 %) content of cocaine. Among different active adulterants detected, such as phenacetine, caffeine, lidocaine and levamisol, caffeine was the most commonly found. It appeared in a high (45 %) and low (1%) proportion. The acute stimulant effect was mainly due to the cocaine content although the presence of caffeine can enhance it. Nevertheless, other factors seem to also contribute. Our results provide relevant information for the understanding of the dynamics of CP traffic and its potential impact on consumer health.

S2P44 Estudio de la conectividad anatómica y funcional del sistema de la Hormona Concentradora de Melanina (MCH) y el Núcleo Dorsal del Rafe (NDR)

J Urbanavicius^a, P Lagos^b, P Torterolo^c, C Scorza^a

^a Departamento de Neurofarmacología Experimental, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable; ^b Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Udelar; ^c Laboratorio de Neurotransmisión Peptídica, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Udelar.

MCH es un neuropéptido que se sintetiza en neuronas ubicadas en el hipotálamo lateral y la zona incerta y proyectan a regiones vinculadas a la regulación de los estados emocionales, tales como el núcleo dorsal del rafe (NDR). En estudios previos demostramos que MCH administrada en el NDR induce un efecto tipo-depresivo en ratas. Sin embargo, la caracterización del sustrato anatómico que subyacería a dicho efecto es limitada y los efectos neuroquímicos de MCH en el NDR aún se desconocen.

En este trabajo estudiamos la distribución de la innervación MCHérgica en la extensión rostro-caudal y dorso-ventral del NDR y sobre dos de sus principales tipos celulares: 5-HTérgicos y GABAérgicos. Además, evaluamos el efecto de MCH sobre los niveles extracelulares de 5-HT en el NDR.

Los resultados anatómicos por inmunofluorescencia evidenciaron que las fibras MCHérgicas inervan toda la extensión rostro-caudal y dorso-ventral del NDR, aunque dicha innervación disminuye en los sectores caudales. Además, observamos que las fibras MCHérgicas establecen aposiciones con neuronas 5-HTérgicas en todas las secciones analizadas y con las neuronas GABAérgicas en las alas laterales. Mediante la técnica de microdiálisis intracerebral demostramos que la perfusión de MCH (30 μ M) indujo una disminución significativa de larga duración en los niveles extracelulares de 5-HT, mientras que una concentración mayor (100 μ M) los aumentó de manera transitoria.

Por su naturaleza inhibitoria, nuestros resultados sugieren que MCH inhibiría directamente las neuronas 5-HTérgicas y GABAérgicas, aunque con una sensibilidad diferencial. La disminución de los niveles de 5-HT podría subyacer al efecto tipo-depresivo previamente descrito.

S2P45 La incidencia de depresión durante la preñez es alta en una población uruguaya y pronosticada por el abuso emocional y físico durante la niñez: Estudio Piloto

D. E. Olazábal¹, A. S. Fleming², G. Grandi³, D. Musetti³, G. Rey⁴, L. Fernández¹, G. Laporte⁴, F. Medici⁴, E. Nicolaisen¹

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Udelar, Montevideo, Uruguay. ²Department of Psychology, University of Toronto, Mississauga, Canada. ³ Mutualista CASMU, Montevideo, Uruguay. ⁴Clínica Ginecológica B, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Udelar. dolazabal@fmed.edu.uy

Muchos estudios muestran alta incidencia (5-30%) de depresión durante la preñez (depresión prenatal) alrededor del mundo. La depresión prenatal es un factor de riesgo de la depresión postparto. No han habido estudios sistemáticos en la población uruguaya que investiguen los factores que disparan o predicen la depresión prenatal. En el presente trabajo, investigamos si una historia de traumas en la infancia y una parentalidad no óptima predicen la depresión prenatal. Cincuenta mujeres preñadas de una población uruguaya heterogénea reclutada en dos instituciones de salud (Mutualista CASMU y Hospital de Clínicas Manuel Quintela) fueron invitadas al azar a participar y completar información demográfica, y la versión en español del Child Trauma Questionnaire (CTQ), el Parental Bonding Instrument (PBI), y la Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). Veinte por ciento de la población reclutada mostró síntomas de depresión postnatal (puntuación EPDS >10). Las puntuaciones del EPDS fueron predichos por los factores del CTQ, abuso emocional ($R^2=.52$) y físico ($R^2=.49$) y por el factor PBI, cuidado maternal ($R^2=.26$). Regresión logística y paso a paso mostraron que el abuso emocional podía predecir tanto como las otras variables juntas. Este estudio sugiere que la incidencia de depresión prenatal es alta en la población uruguaya. Además, el abuso emocional y físico aumentan el riesgo a desarrollar depresión durante la preñez, y el uso de escalas como EPDS y CTQ podrían permitir la detección temprana de casos severos de depresión que en muchos casos pasan desapercibidos por el sistema de salud.

S2P46 Beneficios preventivos de un extracto hidro-alcohólico de *Achyrocline satureioides* lam (d.c.) (marcela) frente a una isquemia cerebral experimental en ratas

Matías Stancoy, Felicia Rivera, Federico Dajas

Dpto. Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Achyroclines satureioides (AS) es una planta de extendido uso popular en Suramérica. Estudios experimentales confirman sus efectos antioxidantes y anti-inflamatorios atribuibles a su composición en flavonoides, como la quercetina. Su potencial preventivo neuroprotector ha sido estudiado en nuestro laboratorio utilizando una decocción (2%) y también una fracción enriquecida con los principales flavonoides constitutivos de AS (quercetina, luteolina, 3-O-metil quercetina), mostrando en ambos preparados significativos efectos neuroprotectores. En este estudio pretendemos comprobar el efecto neuroprotector de un extracto hidro-alcohólico de AS realizado mediante un procedimiento biotecnológico, (concentración de quercetina: 3 mg/ml cuantificada por HPLC). Se estudian los efectos del pre-tratamiento oral crónico a ratas, durante 7, 14 y 21 días previos a la oclusión permanente de la Arteria Cerebral Media (opACM) durante 24 horas. Se realiza una prueba de comportamiento motor y el volumen del infarto cerebral es evaluado utilizando una sal de tetrazolio. Los resultados preliminares obtenidos hasta el presente muestran una mejoría en las deficiencias motoras causadas por la isquemia en los animales pre-tratados durante 7 y 14 días, no así en el grupo de 21 días. En relación a la disminución del volumen del infarto se observó hasta el presente una disminución significativa del tamaño del infarto en los grupos pre-tratados durante 7 y 14 días. Estos resultados apuntan al posible beneficio de este preparado en un tratamiento preventivo en los accidentes cerebro-vasculares.

S2P47 Estudios preclínicos del flavonoide sintético CH38 con potencial uso para en el tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica

G. Otero^{1,2}, I. Mastandrea^{1,2}, M. González², H. Cerecetto², P. Díaz-Amarilla¹, M. Cabrera³

¹Laboratorio de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable; ²Grupo de Química Medicinal, Facultad de Ciencias, Universidad de la República; ³Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Moléculas Bioactivas, Centro Universitario Regional Noroeste, Universidad de la República.

Recientemente se ha demostrado que las células AbAs (del inglés *Aberrant Astrocytes*) juegan un rol importante en la muerte de las motoneuronas espinales que tiene lugar en el modelo experimental de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) que sobreexpresa la superóxido dismutasa 1 humana mutada (SOD1^{G93A}). En este modelo, la aparición de las células AbAs está estrechamente relacionada con la fase sintomática de la enfermedad y además existe evidencia experimental que sugiere que las AbAs desempeñan un papel importante en la progresión de la ELA. Por lo tanto, se propuso la hipótesis de la eliminación selectiva de las células AbAs mediante una estrategia farmacológica válida. En este contexto se estudió la actividad citotóxica selectiva hacia estas células de flavonoides pertenecientes a una quimioteca propia, lográndose identificar una serie de estructuras líderes con una citotoxicidad selectiva significativa para las células AbAs, entre estos líderes se encontraba CH38 el cual mostró la mayor selectividad, lo que ameritó la realización de estudios preclínicos para evaluar su potencial para el tratamiento de la ELA.

Además estudios previos han demostrado que CH38 es capaz de inducir la vía Nrf-2-ARE y es ampliamente sabido que activar esta vía en el Sistema Nervioso Central brinda un ambiente citoprotector en diversas patologías neurodegenerativas. Otro aspecto para resaltar es que CH38 no resultó mutagénico en ninguna de las condiciones exigidas por las guías O.E.C.D. utilizando el test de Ames.

Con estas premisas, se profundizó en el desarrollo preclínico de CH38, involucrando estudios in vitro de propiedades fisicoquímicas como la solubilidad, lipofilicidad, permeabilidad y también la determinación in vivo de la toxicidad oral aguda. Conjuntamente se ha estudiado el potencial terapéutico de CH38 en el modelo animal de ELA, ratas SOD1^{G93A} donde se han obtenido resultados auspiciosos.

S2P48 Glial Cell Senescence in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Sofia Ibarburu¹; Romina Barreto-Nuñez¹; Pamela R. Beilby²; Emiliano Trias¹; Samuel C. Bradford³; Joseph S. Beckman^{2,3}; Luis Barbeito¹

¹ Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay; ² Oregon State University, Department of Biochemistry and Biophysics, Corvallis, USA; ³ Oregon State University, Environmental Health Sciences Center, Corvallis, USA

Neuroinflammation contributes to many age-related pathological conditions including ALS, a fatal neurodegenerative disease resulting in the deterioration of neuromuscular junctions and progressive loss of motor neurons. Glial cells isolated from adult transgenic rats expressing the G93A mutation of superoxide dismutase-1 (SOD1^{G93A}) secrete neurotoxic factors that are instrumental in neuronal demise. These toxic cells were initially characterized as aberrant astrocytes or AbA cells. Later these cells were shown to initially be microglia that transition to the AbA cell phenotype as the disease becomes symptomatic and rapidly progresses.

Glial cell senescence plays a role in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease - astrocytes from AD patients demonstrated significantly increased expression of senescence markers compared to age-matched controls. To determine if SOD1^{G93A} glial cells activate a senescence program, we examined them for evidence of senescence-associated (SA)-βgal activity by implementing flow cytometry to assess the conversion of the βgal fluorogenic substrate, C12FDG, in microglial cells that were undergoing the transition to AbA cells after two weeks *in vitro*. Approximately 50% of these cells were positive for SA-βgal activity, suggesting a potential role for senescence in the microglial phenotype transition.

We then examined spinal cord tissue of symptomatic rats to determine if this phenomenon was paralleled *in vivo*. We found that p16, which has frequently been associated with cellular senescence, is significantly increased in the ventral horn of the spinal cord of symptomatic rats. Our identification of these p16^{INK4a}-positive cells further confirms the likely contribution of senescence to the anomalous glial cell behavior.

S2P49 Effect of the tyrosine kinase inhibitor masitinib in transgenic rats expressing SOD1G93A mutation

Emiliano Trias¹, Sofia Ibarburu¹, Romina Barreto¹, Thiago Maciel², Pablo Díaz-Amarilla³, Ivan Moura⁴, Olivier Hermine^{3,4}, Luis Barbeito¹

¹ Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay; ² Imagine Institute, Hôpital Necker, Paris, France; ³ Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay; ⁴ Department of Hematology, Necker Hospital; INSERM UMR 1163, Laboratory of cellular and molecular mechanisms of hematological disorders and therapeutic implications; Paris Descartes – Sorbonne Paris Cité University, Imagine Institute; CNRS ERL 8254; Laboratory of Excellence GR-Ex; Centre national de référence des mastocytoses (CEREMAST), Paris, France.

Neuronal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) appears to begin as a focal process that spreads contiguously through the upper and lower motor neurons. Such disease progression leads to increasing paralysis. It likely implicates an acquired pathogenic mechanism maintained by interaction of damaged neurons and inflammatory cells including astrocytes, microglia, mast cells and T cells. As part of the ALS neuroinflammatory reaction, mast cells appear as a key cell type associated to chronic inflammation.

Masitinib mesilate (Mb) is a selective tyrosine kinase inhibitor that targets c-Kit, Lyn and Fyn pathways, for that reason, Mb is particularly efficient in controlling mast cell survival, differentiation, and degranulation. Our hypothesis establishes that Mb indirectly decrease the appearance of inflammatory AbA cells through the down-regulation of activated mast cells.

To further explore our hypothesis we assessed whether Mb can slow disease progression in the SOD1^{G93A} rat model of ALS. Mb (30 mg/kg/day) was orally administered from disease onset until complete paralysis. Mb treatment significantly prolonged life span of ALS SOD1^{G93A} rats. To further determine the mechanism of action of Mb we analyzed the neuroinflammatory components in the degenerating spinal cord after the treatment. The histopathological analysis performed suggested that Mb provided a significant protection against progressive motor neurons loss and degeneration when

compared with control animals. Furthermore, all parameters of neuroinflammation were dramatically reduced in Mb-treated rats with respect to control.

Taken together, the present findings provide convincing evidence for a protective role of Mb in an inherited model of ALS.

S2P50 Metabolic modulation of mitochondria reduced glial reactivity and hyperalgesia in inflammatory and neuropathic chronic pain models.

Lagos-Rodríguez, Valentina¹; Lago, Natalia²; Martínez-Palma, Laura¹; Cassina, Adriana³; Cassina, Patricia¹

¹Departamento de Histología y Embriología, Facultad de Medicina Universidad de la Republica, Montevideo. Uruguay.; ²Laboratorio de Neuroinflamación y Terapia Génica. Instituto Pasteur Montevideo, Montevideo, Uruguay; ³ Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina; Centro de Radicales Libres y Investigación Biomédica, Universidad de la Republica, Montevideo. Uruguay.

Activation of glial cells is emerging as key mechanisms underlying pain. In response to different injury stimuli, astrocytes and microglia, undergo morphological and functional changes, known as glial reactivity. Glial reactivity is associated with a reduced mitochondrial function and increased glycolysis in astrocytes. Reversing the metabolic remodeling by treatment with the dichloroacetate drug (DCA), reduces glial reactivity and the progression of neuronal death in an Amyotrophic Lateral Sclerosis animal model. This work evaluates whether glial metabolic remodeling by administration of DCA, may modulate the mechanisms involved in the generation and persistence of chronic pain.

Methods: Inflammatory pain was induced in adult adult Sprague-Dawley rats by right hindlimb intraplantar injection of complete Freund's adjuvant (CFA). Neuropathic pain model was performed by chronic constriction injury (CCI) of the sciatic nerve in adult C57BL6 mice. Animals were treated with either DCA (500g/L in drinking water) or water (control). Thermal hyperalgesia and mechanical allodynia (using von Frey filaments) were analyzed on the plantar surface of the hind limbs. After 14 days from CFA injection and 19 days from CCI the animals were sacrificed to analyze the glial response in the spinal cord by GFAP (reactive astrocytes) and Iba-1 (reactive microglia) immunofluorescence. Lumbar spinal cord segments were freshly removed and hemisectioned in ipsi and contralateral to injury halves to assess high-resolution respirometry in the Oroboros oxygraph 2k.

Results: In both models DCA treatment significantly reduced the ipsilateral hyperalgesia compared to the untreated group, without affecting contralateral sensitivity. Analysis of spinal cord sections, showed decreased GFAP and Iba-1 immunofluorescence in the ipsilateral dorsal horn in DCA treated compared to the untreated animals. Moreover, DCA increased Oxygen consumption in the spinal cord compared to untreated animals.

Conclusions: These results allow us to conclude that the administration of DCA is effective in reducing hyperalgesia and spinal cord glial reactivity. DCA may offer a therapeutic alternative to contribute to chronic pain treatment where few effective pharmacological tools exist.

ÍNDICE DE PARTICIPANTES

Abin-Carriquiry, J.A.....	21, 44, 45	Carboni, A.....	34
Abudara, V.....	16	Carvalho, D.....	21
Achard, A.	28	Casanova, G.....	16,19,32
Agrati, D.....	18, 38	Cassina, A.	49
Alsina-Llanes, M.....	38	Cassina, P.....	49
Álvarez - Valín, F.....	25	Castelló, M.E.	32
Angarita, E.....	43	Castro, S.....	17, 31, 39, 40, 41
Antúnez, K.....	21	Cavelli, M.....	17, 39, 40, 41
Ardanaz, J.L.....	36	Cerecetto, H.....	31,47
Arredondo, F.	21	Chalar, C.	29
Arrieta, A.....	33	Cipriani, G.....	34
Badano, J.L.....	16	Comas, V.....	24
Barbeito, L.....	45, 48	Costa, A.....	31
Barreiro, I.....	32,48	Costa, G.....	44
Barreto-Nuñez, R.	45,48	Dajas, F.....	21,44,47
Beckman, J.S.....	48	Damián, A.....	43
Beilby, P.R.....	48	Davison, C.....	16
Benedetto, L.	19, 30, 37	de León, D.....	34
Blasina, F.....	21	Delgado, H.....	38
Borde, M.....	24	Deutch, H.....	44
Bradford, S.C.....	48	Díaz-Amarilla, P.....	31, 45, 47, 48
Brando, V.....	39	Echeverry, C.....	21
Brauer, M.M.....	28, 29	Falconi, A.....	17, 39, 40,41,44
Bray, I.	28	Fernández, A.	19, 32
Browne, D.....	18	Fernández, L.....	33,46
Cabana, A.....	33,35	Ferrando, R... ..	43
Cabrera, M.....	31, 47	Ferreira, A.....	37,38
Cáceres, A.	29	Fleischer, B.....	34
Calliari, A.....	42	Fleming, A.S.....	18, 46
Caputi, A.A.....	20, 35,36	Fló, E.....	33
		Frechou, A.....	25

Galvalisi, G.....	45	Martínez-Palma, L.....	49
García, R.....	43	Mastandrea, I.....	31,47
Germano, G.....	28	Medici, F.....	46
Go, Y-M.....	21	Migliaro, E.....	39,40
Gómez, A.....	43	Mouhape, C.....	44
Gómez, L.....	18	Moura, I.....	48
González, M.....	31, 34, 47	Muniz, M.....	26
Grandi, G.....	46	Musetti, D.....	46
Grant, K.....	32	Nicolaisen, E.....	46
Hermine, O.....	48	Olazábal, D.....	38,46
Horta, S.....	30	Olivera-Bravo, S.....	19,27, 31, 32, 45
Ibarburu, S.....	45,48	Otero, G.....	47
Isasi, E.....	19, 27	Pascovich, C.....	43,44
Jalabert, C.....	41	Pautassi, R.....	42
Jonas, W.....	18	Pereira, C.....	20
Jones, D.P.....	21	Perrone, R.....	42
Koleszar, V.....	35	Piffaretti, M.P.....	35
Lago, N.....	49	Pose, S.....	37
Lagos, P.....	27, 30, 39, 44, 46	Pouso, P.....	20
Lagos-Rodríguez, V.....	49	Prieto, J.P.....	45
Langhain, M.....	43	Prunell, G.....	21,30, 44
Laporte, G.....	46	Puppo, C.....	13
Larre Borges, G.....	34	Quintana, L.....	41
Latorre, M.P.....	28	Radesca, D.....	34
Lavaggi, M.J.....	31	Radmilovich, M.D.....	32
Lepanto, P.....	16	Redgrave, P.....	12
Liang, Y-L.....	21	Rey, G.....	46
Lombardo, D.....	36	Richeri, A.....	29
López-Hill, X.....	21	Rivas, M.....	37,44
Machado, L.....	38	Rivera, F.....	47
Maciel, T.....	48	Robello, C.....	25
Maiche, A.....	34,35	Rodríguez, Z.....	39
Mailhos, A.....	35	Rosillo, J.C.....	19, 32
Marichal, N.....	25	Rossi, F.M.....	26
Martínez, G.F.....	29	Rubinstein, M.....	13
Martínez, M.....	45	Ruiz, L.....	26

Ruiz, P.....	42	Unsain, N.....	29
Ruiz-Viroga, V.....	27	Urbanavicius, J.....	27, 30, 46
Russo, R.E.....	25	Uriarte, N.....	37
Saiz, E.....	30	Valentín, A.	25
Sanchez, I.....	34	Valle Lisboa, J.V.....	33, 35
Sánchez, T.....	34	Velásquez, N.....	39,40
Santana, N.....	41	Vierci, G.	26
Schwarzkopf, N.....	39, 40, 44	Vila, E.....	32
Scorza, M.C.....	21, 38, 39, 45, 46	Vitar, M.....	24
Silva, A.....	20, 41,42	Vitureira, N.....	28
Silveira, A.....	43	Vollono, P.....	40, 44
Stancov, M.....	47	Zolessi, F. R.....	16
Torres, M.....	32	Zubizarreta, L.....	41,42
Tortero, P.....	17, 27, 30, 31, 37, 39, 40, 41, 44, 46	Zugarramurdi, C.....	33
Trias, E.....	45, 48		
Trujillo - Cenóz, O.....	25		

