

XX

JORNADAS SNU



Sociedad de
Neurociencias del
Uruguay

LIBRO DE RESÚMENES

7 - 9 de noviembre de 2024
Espacio Colabora, Montevideo

30

años promoviendo
e investigando

ÍNDICE

ÍNDICE.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	4
PROGRAMA.....	5
CONFERENCIAS PLENARIAS.....	10
SIMPOSIOS.....	23
SIMPOSIO 1 – Desarrollo y Degeneración de la retina. Efecto de la Luz/Oscuridad en la Neurotransmisión, el Envejecimiento y la Plasticidad.....	24
SIMPOSIO 2 – Doctorados recientes en neurociencias.....	28
SIMPOSIO 3 - Psicodélicos en el sistema nervioso central: mecanismos y potencial terapéutico..	33
SIMPOSIO 4 – Retorno a casa.....	37
SIMPOSIO 5 - Más allá de las neuronas, otros actores en la función neural.....	42
PÓSTERS.....	46
Sesión de pósters 1.....	47
Sesión de pósters 2.....	76

XX Jornadas de la Sociedad de Neurociencias del Uruguay

“30 años de la SNU”

7 al 9 de noviembre de 2024
Espacio Colabora, Montevideo

Organización: Comisión Directiva SNU

Presidente: Flavio Zolessi
Vicepresidenta: Nathalia Vitureira

Daniella Agrati
Marcela Alsina
Florencia Arredondo
Antonella Arrieta
Gonzalo Budelli
María José Ferreiro
Ernesto Miquel
Juan Carlos Rosillo

AGRADECIMIENTOS

La Sociedad de Neurociencias del Uruguay agradece a todos los organismos y personas que han apoyado y colaborado en la realización de estas Jornadas. En particular, queremos agradecer el apoyo económico y logístico de las siguientes instituciones:



Y el auspicio de las siguientes instituciones:



XX JORNADAS SNU

7 - 9 de noviembre
2024

Espacio Colabora
Montevideo

 espaciocolabora



30
años promoviendo
e investigando

PROGRAMA

XX Jornadas de la Sociedad de Neurociencias del Uruguay

“30 años de la SNU”

7 al 9 de noviembre, 2024; Espacio Colabora, Montevideo

PROGRAMA

Día 0: miércoles 6/11

9:00 – 10:45: Actividades para el lanzamiento de las “Escuelas de Neurociencias FALAN”, Espacio Colabora.

11:30 – 12:30: Actividad especial: “Neurotecnología y neuroderechos en el futuro del Uruguay”. Panelistas: Silvia Nane (Senadora de la República, Uruguay), Dafna Feinholz (Unesco, Francia), Adrián Palacios (Universidad de Valparaíso, Chile), José Iglesias Cáceres (Facultad de Derecho, UdelaR). Con palabras de Rafael Yuste (Universidad de Columbia, EEUU). Modera: Alejandra Carboni (Facultad de Psicología, UdelaR, Uruguay). Antesala del Senado, Palacio Legislativo.

14:00 – 18:00: Actividades para el lanzamiento de las “Escuelas de Neurociencias FALAN”, Espacio Colabora.

Día 1: jueves 7/11

9:00 Registro de participantes

9:45: Palabras de bienvenida, Presidente de la SNU – F. Zolessi

10:00 **Conferencia Inaugural** – Ángel Caputi (Uruguay). *Entre cerebros modelo y modelos de cerebro, Quo vadis, neurociencias?*

10:45 **Charla plenaria 1** – María Julia Cambiasso (Argentina). *Los mecanismos epigenéticos median los efectos de los cromosomas XX/XY en el establecimiento de fenotipos sexualmente dimórficos en el cerebro durante el desarrollo temprano*

11:15 Café

11:45 **Simposio 1** – Desarrollo y Degeneración de la retina: Efecto de la Luz/Oscuridad en la Neurotransmisión, el Envejecimiento y la Plasticidad – Coord. Anabel Fernández

- Mónica Acosta. *Electroretinography and Fast-scan Voltammetry Reveal Altered Dopamine Neurotransmission in a Dopamine Transporter Knockout Rat Retina: Implications for Light/Dark Signal Processing.*

- Adrián Palacios. *Investigating the Role of XBP1s in Retinal Ganglion Cell Functionality in 5XFAD and XBP1sTg Models of Alzheimer's Disease.*
- Camila Davison. *Rol de la Laminina1 en la histogénesis retiniana: organización en espejo.*
- Anabel Fernández. *Plasticidad adaptativa en retina de peces anuales adultos.*

13:15 Almuerzo

15:00 **Simposio 2** – Doctorados recientes en neurociencias.

- Sofia Ibarburu. *Efectos inmunomoduladores de un compuesto derivado del ácido benzoico en un modelo de neurodegeneración.*
- Sandra Mai. *Rol de los panexones pericitarios en la regulación del calibre capilar y en la memoria.*
- Bruno Pannunzio. *El inmunorreceptor CD200R1 en diferentes contextos de neuroinflamación: desde mecanismos a estrategias terapéuticas.*
- Virginia Comas. *Bases neurales del repertorio electromotor en *Gymnotus omarorum*: variedad de mecanismos de modulación de la actividad de un núcleo marcapaso del SNC.*
- Mayda Rivas. *Rol de las Hipocretinas en el área preóptica medial de ratas lactantes en la regulación del sueño y el comportamiento maternal.*

16:30 **Sesión de posters 1** + Café

18:30 **Actividad especial 1** - Presentación del congreso FALAN 2026

19:00 **Charla plenaria 2** – Gonzalo Budelli (Uruguay). *Receptores Ionotrópicos: detección de temperatura y humedad en moscas y mosquitos.*

19:30 **Charla plenaria 3** – María Pertusa (Chile). *Regulación por fosforilación del canal TRPM8*

20:00 Brindis inaugural

Día 2: viernes 8/11

09:00 **Charla plenaria 4** – Deborah Suchecki (Brasil). *Chronic sleep restriction in adolescence induces anxiety-like behaviour in a sex-dependent manner.*

09:30 **Charla plenaria 5** – Luciana Benedetto (Uruguay). *Desafíos del sueño durante la maternidad.*

10:00 **Actividad especial 2** – Plataformas tecnológicas en neurociencias: hacia una red latinoamericana - Coord. FALAN y LABI.

11:00 Café

11:30 **Simposio 3** – Psicodélicos en el sistema nervioso central: mecanismos y potencial terapéutico – Coord. José Pedro Prieto y Mariana Pazos.

- Ignacio Carrera. *Análogos semisintéticos de ibogaína como inhibidores del transportador humano de serotonina.*
- Mariana Pazos. *Efecto de N,N-dimetiltriptamina sobre la neuritogénesis en células PC12: caracterización y mecanismos.*
- Joaquín González. *Ritmos cerebrales bajo la influencia de ibogaína y noribogaína.*
- María Penengo. *Ensayo clínico fase II: seguridad y eficacia de la psicoterapia asistida con psilocibina en pacientes con cáncer y trastorno depresivo mayor.*

13:00 Almuerzo

14:30 **Conferencia “Ruben Budelli”** – Tracy Bale (USA)

15:30 **Simposio 4** – Retorno a casa

- Matías Cavelli. Ondas lentas y la desconexión cerebral: el papel de la desintegración cortical en la pérdida de consciencia.
- Cecilia Jalabert. *Estrategias comunes para el control de la agresión en vertebrados.*
- Valentina Olivera. *Influencia de neurotensina en la selección de comportamientos durante conflictos motivacionales.*
- Emilia Fló. *Más allá del comportamiento: marcadores electrofisiológicos del procesamiento consciente y su aplicación en pacientes con desórdenes de la conciencia*
- Daniel Herrera. *Variabilidad y normalización de actividad neuronal: Neurociencia en foros de matemática online*

17:00 **Sesión de posters 2** + Café

19:00 **Charla plenaria 6** – Ignacio Estevan (Uruguay). *Una mirada al conflicto entre el reloj biológico, el social, y el solar en los jóvenes uruguayos.*

19:30 **Charla plenaria 7** – Carolina Escobar (México). *La contaminación lumínica y su impacto sobre el sistema circadiano.*

Día 3: sábado 9/11

09:30 **Charla plenaria 8** – Paola Haeger (Chile). *Exploring the mechanisms involved in the perdurable effect of early alcohol exposure on brain developing.*

10:00 **Charla plenaria 9** – Juan Belforte (Argentina). *Interneuronas estriatales: implicancia en la generación de conductas perseverativas y el Síndrome de Tourette.*

10:30 Café

11:00 **Simposio 5** – Más allá de las neuronas, otros actores en la función neural – Coord. Patricia Cassina y Silvia Olivera.

- Eugenia Isasi. *Alteraciones neurovasculares en la ELA: énfasis en pericitos y astrocitos.*
- Soledad Marton. *Las vesículas extracelulares derivadas de astrocitos inducen la muerte neuronal por un mecanismo mediado por el microARN 155.*
- Alberto Rafael. *La interacción neuroglial en el remodelamiento presináptico dependiente de la actividad.*
- Emiliano Trías. *Papel de la microglía senescente y los mastocitos en un modelo de neurodegeneración.*

12:30 Almuerzo

14:00 **Actividad especial 3** - Asamblea de socios SNU

15:00 **Charla plenaria 10** – Javier Nogueira (Uruguay). *Papel de la matriz extracelular y las redes perineuronales en procesos de neuroplasticidad del cerebro adulto.*

15:30 **Charla de clausura** – Mona Khan (Alemania). *Visualizing SARS-CoV-2 in the olfactory system of deceased COVID-19 patients.*

16:15 **Palabras de cierre**

Actividades abiertas al público de la “Semana del Conocimiento del Cerebro”,
explanada del Espacio Colabora.

XX JORNADAS SNU

7 - 9 de noviembre
2024

Espacio Colabora
Montevideo

 espaciocolabora



30
años promoviendo
e investigando

CONFERENCIAS PLENARIAS



Ángel Caputi

Sistema Nacional de Investigadores, Uruguay
Investigador en jefe retirado del Departamento de Neurociencias Integrativas y Computacionales, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, MEC.

Ángel Caputi es Doctor en Medicina con especialización en Neurología y Doctor en Ciencias Biológicas por el Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas (PEDECIBA). Es investigador nivel III en el Sistema Nacional de Investigadores y grado 5 del PEDECIBA. Su carrera se desarrolló mayoritariamente en el Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), donde ocupó todos los cargos titulares del escalafón y, hasta su reciente retiro, se desempeñó como Investigador en jefe del Departamento de Neurociencias Integrativas y Computacionales.

A lo largo de su trayectoria, Caputi ha publicado más de 80 artículos y capítulos de libro, consolidando su posición como referente para la comunidad neurocientífica. Ha dirigido trabajos de grado, maestría y doctorado en Neurociencias, Biomedicina e Ingeniería, formando a más de 20 estudiantes de grado y posgrado. Además, participó activamente como docente en el PEDECIBA y contribuyó en diversos estamentos de dirección y política científica en Uruguay. Sus investigaciones han hecho aportes clave en áreas como la integración y procesamiento de señales, codificación de señales, representación de imágenes e integración sensorio-motora, impulsando el conocimiento en neurociencia y dejando un legado duradero en el ámbito científico. Además de su destacada trayectoria como investigador, continúa desarrollando actividades de enseñanza en neurociencia para la comunidad. Esto refleja su compromiso continuo con la divulgación y la educación, permitiendo que sus conocimientos sigan impactando tanto en el ámbito académico como en el público en general.

**María Julia Cambiasso**

Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra
(INIMEC - CONICET, CONICET-IMMF-UNC)

Me gradué como Bióloga en la Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Argentina y obtuve mi doctorado en Ciencias Biológicas en el año 1999 en la misma Universidad. Después me mudé a Europa para llevar a cabo mis estudios postdoctorales en el Departamento de Anatomía y Biología Celular de la Universidad de Ulm, Alemania. Actualmente soy Investigadora Independiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y Profesor Titular por concurso de la Cátedra de Biología Celular “B” de la Facultad de Odontología de la UNC. A partir de 2010 dirijo el Laboratorio de Neurofisiología del Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra en Córdoba, Argentina. Mi especialidad es el estudio de los mecanismos celulares y moleculares implicados en la diferenciación sexual del cerebro con especial énfasis en la acción diferencial de los genes de los cromosomas sexuales y las hormonas gonadales.

Los mecanismos epigenéticos median los efectos de los cromosomas xx/xy en el establecimiento de fenotipos sexualmente dimórficos en el cerebro durante el desarrollo temprano

La mayoría de las diferencias sexuales son causadas por hormonas gonadales, sin embargo, hay sólida evidencia que apunta a que factores genéticos y epigenéticos también contribuyen al establecimiento de diferencias sexuales en el cerebro. Durante el desarrollo temprano, los cromosomas sexuales regulan la expresión de genes claves para la masculinización del cerebro, como así también de genes que codifican para reguladores epigenéticos en diferentes regiones del cerebro. Presentaremos evidencias que muestran que la regulación sexualmente dimórfica de la enzima aromatasa (responsable de la conversión de testosterona a estradiol) depende de la acetilación diferencial de la histona 4 en la proximidad de la región promotora del gen en la amígdala machos. Por otra parte, la expresión diferencial por sexo del factor neuritogénico proneural Ngn3 (necesario para el mayor crecimiento axonal en hembras) requiere el enriquecimiento de la marca H3K27me3 en el promotor de este gen en el hipotálamo de machos. En conjunto estos resultados muestran que, antes de la masculinización del cerebro, los mecanismos epigenéticos median los efectos de los cromosomas sexuales que determinan diferencias específicas de sexo en factores críticos para el crecimiento y diferenciación de poblaciones neuronales.

**Gonzalo Budelli**

Unidad Académica de Biofísica
Facultad de Medicina
Universidad de la República, Uruguay.

Gonzalo Budelli es Licenciado en Ciencias Biológicas y obtuvo un Doctorado en Neurociencias en Washington University in Saint Louis, estudió canales de la familia Slo bajo la supervisión de Lawrence Salkoff. Realizó un postdoctorado en el laboratorio de Paul Garrity (Brandeis University), estudiando termorrecepción en *Drosophila* y *Anopheles*. Retornó a la Unidad Académica de Biofísica de la Facultad de Medicina con el apoyo de IBRO y CSIC. Actualmente es Profesor Adjunto de Biofísica (en régimen de DT) en la Facultad de Medicina, Investigador grado I del Sistema Nacional de Investigadores y grado 3 del PEDECIBA.

Receptores Ionotrópicos: detección de temperatura y humedad en moscas y mosquitos

Los animales poseen diversos sistemas para la detección de temperatura o cambios de temperatura, *Drosophila melanogaster* es un excelente organismo modelo para el estudio de los sistemas termosensibles. En esta charla vamos a describir lo que sabemos de las neuronas termosensibles en la mosca de la fruta, en particular el trabajo realizado en un grupo de células que responden a la disminución de temperatura y requieren de receptores de la familia de los Receptores Ionotrópicos. El conocimiento obtenido en *Drosophila* fue utilizado para estudiar neuronas termosensibles en mosquitos.

**María Pertusa Pastor**

Laboratorio de Neurociencias,
Facultad de Química y Biología
Universidad de Santiago de Chile

Me licencié en Bioquímica en la Universidad Autónoma de Barcelona y realicé mi tesis doctoral con Félix Viana, en el Instituto de Neurociencias de Alicante. Hoy, soy Profesor Asociado de la Universidad de Santiago de Chile. Mi investigación se centra en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en el tráfico, regulación y función de canales termoTRP en neuronas sensoriales, utilizando herramientas diversas de biología molecular y celular, imagen de Ca^{2+} , TIRF y patch-clamp. He formado a varios estudiantes de pregrado, postgrado e investigadores postdoctorales, y desde 2023 soy la Presidenta de la Sociedad Chilena de Neurociencia.

Regulación por fosforilación del canal TRPM8

El canal TRPM8 es la principal entidad molecular responsable de la detección del frío en mamíferos. Este canal se activa por frío, por sustancias que generan sensación de frío como el mentol y por voltaje. TRPM8 tiene además un papel clave en dolor neuropático, migraña, sequedad ocular y cáncer, por lo que los mecanismos moleculares y celulares que regulan su actividad son relevantes tanto en la termotransducción como en diversas patologías. En esta charla, revisaremos los mecanismos que subyacen a la modulación de TRPM8 por fosforilación y su impacto en la función de las neuronas termorreceptoras de frío.

**Deborah Suchecki**

Department of Psychobiology
Universidade Federal de São Paulo

Licenciada en Biomedicina, obtuvo un Máster en Psicofarmacología y un Doctorado en Psicobiología. Realizó su trabajo postdoctoral en la Universidad de Stanford, bajo la supervisión de Seymour Levine, estudiando la importancia de los comportamientos maternos para la regulación del Período de Hiporespuesta al Estrés en crías de rata. Actualmente es profesora titular en el Departamento de Psicobiología de la Universidad Federal de São Paulo y su grupo estudia los factores de resiliencia y vulnerabilidad en modelos animales de trastornos psiquiátricos derivados del estrés en los primeros días de vida, utilizando la privación materna durante 24 h.

Chronic sleep restriction in adolescence induces anxiety-like behaviour in a sex-dependent manner

Adolescence is marked by brain morphological and behavioural changes making it particularly vulnerable to stress. Sleep restriction is stressful and a prevalent condition in most countries. In a series of studies, we investigated whether chronic sleep restriction (CSR) is a risk factor for anxiety- and depression-like behaviour in adolescent rats of both sexes and possible underlying mechanisms. We showed that CSR induces anxiety-like behaviour that persists into adulthood and alters monoamine levels in the limbic system. Females were not impacted, indicating that they may be more resilient to sleep disruption than males.

Financial support: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).



Luciana Benedetto

Unidad Académica de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de la República

Formo parte de la Unidad Académica de Fisiología, de la Facultad de Medicina, UdelaR. Soy Licenciada en Biología Humana y realicé mis tesis de Maestría y Doctorado por el Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas (PEDECIBA) enfocadas en estudiar el sueño y la maternidad. Hace más de una década nuestro grupo de investigación está enfocado en estudiar diversos aspectos del sueño durante el postparto, tanto desde el punto de vista comportamental, como los circuitos cerebrales implicados en ambos comportamientos, y cómo la falta de sueño impacta en la fisiología materna.

Los desafíos del sueño durante la maternidad

Las alteraciones de sueño durante la maternidad son una característica natural en todas las especies estudiadas, donde cada especie busca diversas estrategias para combinar su sueño con los cuidados de las crías. Sin embargo, al igual que en diversas patologías de sueño, la falta de sueño durante la maternidad no está libre de consecuencias. Es nuestro interés determinar cómo alteraciones adicionales en el sueño impactan en diversos parámetros fisiológicos de la madre en animales de laboratorio y como es la calidad del sueño en madres humanas más allá del postparto y su características socioculturales asociadas.

**Ignacio Estevan**

Grupo de investigación en Cronobiología
Facultad de Psicología
Universidad de la República

Ignacio Estevan es Doctor en Ciencias Biológicas y Profesor de Biología. Actualmente es Prof. Adj. (DT) en el Programa de Neuropsicología y Neurobiología de la Facultad de Psicología (UdelaR), y es integrante del PEDECIBA y del SNI. Su actividad académica se ha centrado en la investigación cronobiológica en jóvenes uruguayos, examinando cómo la interacción entre variables individuales y factores del entorno físico y social afecta la expresión de distintos comportamientos circadianos, incluido el sueño.

Una mirada al conflicto entre el reloj biológico, el social, y el solar en los jóvenes uruguayos

Durante la adolescencia el sueño se retrasa y acorta debido a cambios biológicos y psicosociales expresados en un entorno sociocultural. Las investigaciones del Grupo Cronobiología mostraron que los jóvenes uruguayos presentan extrema vespertinidad y alta prevalencia de insuficiencia de sueño. Aprovechando la variabilidad en los turnos escolares, también identificaron factores individuales y del entorno físico y social que interactúan para influir en su salud circadiana y de sueño. Además, revelaron cómo la desalineación circadiana impacta en su desempeño académico. Este modelo de múltiples relojes permite diseñar intervenciones multinivel para mejorar la salud circadiana y del sueño de los jóvenes uruguayos.



Carolina Escobar

Departamento de Anatomía

Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

La contaminación lumínica y su impacto sobre el sistema circadiano

En esta ponencia hablaré de un problema emergente para los habitantes de la Tierra: la luz artificial por la noche. Este fenómeno tiene desarrollándose por menos de 100 años y actualmente es una condición que ha invadido todos los rincones del Mundo. De manera silenciosa viene afectando a todos los sistemas funcionales y conductuales de una gran mayoría de las especies, incluyendo al ser humano. Específicamente para el sistema circadiano, que es el que le confiere temporalidad a todas las funciones, la luz por la noche impacta directamente al reloj biológico que es el núcleo supraquiasmático en el hipotálamo. Durante mi charla describiré los efectos adversos que hemos observado directamente sobre esta estructura, así como las consecuencias sobre la expresión de los ritmos circadianos, sobre el metabolismo, el sistema endocrino y la conducta. Haré referencia también sobre la trascendencia de este fenómeno para el ser humano.

**Paola Haeger**

Departamento de Ciencias Biomédicas
Facultad de Medicina
Universidad Católica del Norte

Exploring the mechanisms involved in the perdurable effect of early alcohol exposure on brain developing.

Fetal alcohol spectrum disorder (FASD) is associated with intellectual and executive disabilities, and comorbidity with attention deficit and hyperactivity disorder in 50% of children diagnosed with FASD. Moreover, FASD patients have high vulnerability to develop drug addiction. The reported prevalence of FASD exceeds Down syndrome and is similar to Autism Spectrum disorder (1.1-2.5%). The mechanism of alcohol-induced neurodevelopmental reprogramming is not understood. We have been exploring two mechanisms a) what is the role of redox homeostasis in brain programming induced by alcohol, and b) how alcohol affects the alternative splicing (AS) mechanism in the CNS. Our results uncover an alcohol- dependent changes in molecular machinery of redox homeostasis in prefrontal cortex and hippocampus which is associated with the impairment of memory and NMDAR dependent synaptic plasticity of FASD animals. Moreover, we have been observed that alcohol exposure during early CNS development causes AS alterations in genes involved in RNA post-transcriptional regulation. Currently we are studying how changes in splicing variants pattern affect the synaptic function and cognitive dysfunction of FASD animal model.

Funding PEW Biomed InnovaVon-2021-A-18047, Profondecyt-VRIDT-UCN to PH and AK. Postdoctorado ANID n°3230704 (MOC).

**Juan Belforte**

Grupo de Neurociencia de Sistemas, Instituto de Fisiología y Biofísica Bernardo Houssay
Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires – CONICET

Realicé mis estudios de grado y posgrado en la Universidad de Buenos Aires, Argentina, donde estudié electrofisiológicamente los aspectos no motores de la Enfermedad de Parkinson en un modelo animal. Entre 2004 y 2009, completé una estancia postdoctoral en el National Institute of Mental Health (NIH), EE.UU. Al regresar a Argentina, establecí mi grupo de investigación en la Facultad de Medicina de la UBA, con el objetivo a largo plazo de esclarecer el papel de la maduración postnatal de los circuitos inhibitorios en el desarrollo de enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y el Síndrome de Tourette.

Interneuronas estriatales: implicancia en la generación de conductas perseverativas y el Síndrome de Tourette.

Las compulsiones y conductas perseverativas son características tanto del trastorno obsesivo-compulsivo como del Síndrome de Tourette. Evidencias recientes sugieren que diversas poblaciones de interneuronas estriatales están afectadas en este último grupo de pacientes. Nuestro equipo ha demostrado que la ablación selectiva de interneuronas colinérgicas estriatales provoca conductas compulsivas, sin afectar funciones motoras básicas. En esta charla, presentaremos los avances más recientes de nuestro grupo, enfocándonos en una aproximación "bottom-up" para desentrañar la base fisiopatológica de las conductas perseverativas y movimientos anormales, analizando la participación de diferentes subpoblaciones de interneuronas mediante su ablación e inactivación selectiva in vivo.



Javier Nogueira

Departamento de Histología y Embriología.

Facultad de Medicina

Universidad de la República

Licenciado en Ciencias Biológicas por la Facultad de Ciencias de la UdelaR, con Doctorado y Maestría en Ciencias Biológicas de PEDECIBA, en la subárea de Neurociencias. Desde 1999, he ocupado diversos cargos docentes en la Unidad Académica de Histología y Embriología de la Facultad de Medicina de la UdelaR, donde actualmente me desempeño como profesor adjunto.

Papel de la matriz extracelular y las redes perineuronales en procesos de neuroplasticidad del cerebro adulto.

La matriz extracelular y las redes perineuronales son un componente fundamental en la organización estructural y funcional del sistema nervioso, actuando como estabilizadores de circuitos y reguladores de la plasticidad a lo largo de la vida. Sin embargo, aún se desconocen los factores que controlan su expresión en el cerebro adulto en condiciones fisiológicas y patológicas. Nuestra línea de investigación busca contribuir a esclarecer este tema mediante el estudio de la regulación hormonal de la matriz extracelular y su papel en los procesos de neuroplasticidad relacionados con la gestación, la lactancia y el dolor crónico.



Mona Khan

Max Planck Research Unit for Neurogenetics,
Frankfurt, Germany

Visualizing SARS-CoV-2 in the olfactory system of deceased COVID-19 patients.

Anosmia, the loss of smell, is a common and often the sole symptom of COVID-19. The pathobiological mechanisms remain obscure. We studied tissue samples of 115 COVID-19 patients who died a few days after diagnosis of SARS-CoV-2 infection, enabling us to catch the virus while it was still replicating. We found that sustentacular cells are the major target cell type in the olfactory mucosa. We failed to find evidence for infection of olfactory sensory neurons. We postulate that transient insufficient support from sustentacular cells triggers transient olfactory dysfunction in COVID-19: olfactory sensory neurons would get affected without getting infected.

CONFERENCIA RUBEN BUDELLI



Tracy L. Bale

Anschutz Foundation Endowed Chair
Dept. of Psychiatry, University of Colorado
President, IBRO

La **segunda Conferencia Anual Ruben Budelli** estará a cargo de la Dra. Tracy L. Bale, con el título "**Extracellular vesicles as stress signals important to brain development and function**".

La Dra. Bale es la Anschutz Foundation Endowed Chair en la University of Colorado, donde lidera el Laboratory of Translational Psychiatry. Su investigación se centra en los mecanismos por los cuales el estrés produce riesgo de enfermedades neuropsiquiátricas, con énfasis en la investigación translacional de modelos animales a estudios en humanos, e involucrando a actores sociales y políticos. La Dra. Bale también está involucrada en roles de liderazgo en neurociencias, siendo actualmente presidenta de IBRO.

Este evento es organizado por el **Laboratorio de Neurociencias de Facultad de Ciencias**. Es un doble **homenaje en memoria del Profesor Ruben Budelli (1941-2017)** y del **30° aniversario de la Sociedad de Neurociencias del Uruguay (SNU)**, de la cual Ruben fue cofundador. Ruben tuvo un rol protagónico en la formación de varias generaciones de neurocientíficos y en el desarrollo de las instituciones científicas de Uruguay tras la restauración de la democracia. Se destacó como un investigador interdisciplinario, ayudando a tender puentes entre diversas áreas científicas en el país, siendo pionero en la aplicación de las ciencias computacionales a los sistemas biológicos. La jovialidad, curiosidad y generosidad que llevó a su rol de investigador y de docente hacen que sus numerosos estudiantes y colaboradores lo celebren con afecto en este evento.

XX JORNADAS SNU

7 - 9 de noviembre
2024

Espacio Colabora
Montevideo

 espaciocolabora



30 años promoviendo
e investigando

SIMPOSIOS

SIMPOSIO 1 – Desarrollo y Degeneración de la retina. Efecto de la Luz/Oscuridad en la Neurotransmisión, el Envejecimiento y la Plasticidad

Coordinadora: Anabel Fernandez

Electroretinography and Fast-scan Voltammetry Reveal Altered Dopamine Neurotransmission in a Dopamine Transporter Knockout Rat Retina: Implications for Light/Dark Signal Processing.

Mónica L. Acosta (1, 2, 4), Jordan Lloyd (1, 2, 4), Xiaojuan Zhu (1, 2), Gbohunmi P. Idowu (1, 2), John Phillips (1, 2), Andrew V. Collins (1, 2), Peter Freestone (3, 4)

1: School of Optometry and Vision Science, Faculty of Medical and Health Sciences, The University of Auckland, New Zealand

2: Aotearoa New Zealand National Eye Centre, The University of Auckland, New Zealand

3: Department of Physiology, Faculty of Medical and Health Sciences, The University of Auckland, New Zealand

4: Centre for Brain Research, The University of Auckland, New Zealand

La dopamina desempeña un papel fundamental en la modulación de la adaptación a la luz en la retina, la sensibilidad al contraste y el ritmo circadiano. La alteración de la neurotransmisión dopaminérgica ha sido implicada en varios trastornos neurodegenerativos y visuales. En este estudio, investigamos cómo la ausencia del transportador de dopamina (DAT) en ratas knockout para DAT (DAT-KO) impacta en la dinámica de dopamina retiniana y en el procesamiento general de señales luz/oscuridad. Utilizando una combinación de electroretinografía (ERG) y voltametría cíclica de barrido rápido (FSCV), exploramos las consecuencias funcionales de la desregulación de la dopamina en la retina.

Las utilizaron registros ERG para evaluar la función retiniana bajo diversas condiciones lumínicas, revelando respuestas alteradas en las retinas DAT-KO en comparación con los controles. Además, el FSCV modificado nos permitió medir los niveles de dopamina en tiempo real, confirmando cambios significativos en el manejo de la dopamina. Estos hallazgos sugieren que la ausencia de DAT resulta en una señalización dopaminérgica prolongada en la retina, lo que podría influir en la actividad de los fotorreceptores y el procesamiento posterior en la vía visual.

Nuestros resultados destacan la importancia de los transportadores de dopamina para mantener la función retiniana normal y sugieren que los déficits en la homeostasis de la dopamina, como se observa en las ratas DAT-KO, podrían proporcionar una mayor comprensión del papel de la dopamina en la adaptación a la luz/oscuridad y el procesamiento de señales visuales. Estos hallazgos tienen implicaciones potenciales para comprender las contribuciones de la retina a las enfermedades neurodegenerativas, donde la neurotransmisión dopaminérgica suele estar comprometida.

Investigating the Role of XBP1s in Retinal Ganglion Cell Functionality in 5XFAD and XBP1sTg Models of Alzheimer's Disease

Adrián Palacios

Centro Interdisciplinario de Neurociencia de Valparaíso, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative condition that affects various neural circuits, including those involved in visual processing. However, its specific effects on retinal ganglion cells (RGCs) are not yet fully understood. In this study, we explore the role of XBP1s, a key regulator of the unfolded protein response (UPR), in retinal function. To achieve this, we utilize Tg5XFAD mice, an established model for AD, alongside TgXBP1s mice, which overexpress the XBP1s protein. Additionally, we examine the cross of these two models to evaluate the potential modulating effects of XBP1s on AD pathology, particularly within the retina. To investigate the functional responses of RGCs, we employ 256-channel multi-electrode arrays (256-MEA) to simultaneously record extracellular responses from hundreds of RGCs exposed to a battery of visual stimuli. This approach enables us to assess physiological and functional properties associated with vision at both the single RGC level and within broader retinal neural circuits. The recorded data will be analyzed using advanced computational and statistical tools to evaluate performance metrics, providing insights into retinal circuit alterations linked to both XBP1s overexpression and AD pathology. The findings from this study aim to enhance our understanding of how RGCs behave in the context of AD and assess the potential therapeutic implications of targeting the XBP1s pathway to mitigate retinal neurodegeneration. By elucidating the role of XBP1s in retinal function, we hope to uncover novel strategies for preserving vision in neurodegenerative diseases like AD.

Acknowledgement: ANID, Fondecyt # 1200880

Rol de la Laminina1 en la histogénesis retiniana: organización en espejo

Camila Davison (1, 2), Flavio R. Zolessi (1, 2)

1: *Grupo de Biología Celular del Desarrollo Neural, Sección Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay*

2: *Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay*

La retina neural es un tejido altamente organizado que presenta una estructura laminar conservada en vertebrados. Se compone de tres capas celulares, las cuales contienen somas de neuronas y células gliales, separadas por dos capas plexiformes, donde se localizan las conexiones sinápticas entre ellas. Los fotorreceptores conforman la capa más apical. Estas células se conectan con las interneuronas de la capa nuclear interna, que a su vez establecen conexiones sinápticas con las células ganglionares de la retina (CGRs), las cuales forman la capa más basal. Esta compleja organización laminar surge durante el desarrollo a partir del neuroepitelio, un tejido progenitor con una polaridad epitelial. Una de las características de esta polaridad es la asociación con una lámina basal rica en Laminina1. En este trabajo utilizamos mutantes para lam α 1 (una de las subunidades de la Laminina1) con el fin de caracterizar mejor la función de esta proteína en la retina neural del pez cebra. En etapas tempranas, previo al comienzo de la diferenciación neuronal, encontramos células mitóticas, normalmente localizadas en la región apical del neuroepitelio, en posiciones basales. Posteriormente, cuando la capa de CGRs ha comenzado a formarse, aparecen células ectópicas entre ésta y el borde basal, entre las que observamos precursores de fotorreceptores. Esto da lugar eventualmente a una organización especular, con dos capas de fotorreceptores, una basal y una apical. La capa nuclear interna, así como las capas plexiformes interna y externa, también se encuentran duplicadas. Estas capas se posicionan en el orden correcto, duplicándose alrededor de una única capa central de CGRs. En etapas posteriores, la duplicación de las capas se mantiene, con fotorreceptores basales de morfología similar a la de sus contrapartes apicales. Por lo tanto, el bloqueo de expresión de la Laminina α 1 genera una disrupción de la laminación de la retina, la cual se manifiesta como una duplicación e inversión de las capas celulares. Esto señala, por una parte, a la Laminina1 como una molécula esencial para la organización de la retina y, por otra, indica una robustez intrínseca de los progenitores retinianos para organizarse en capas celulares definidas.

Plasticidad adaptativa en retina de peces anuales adultos

Anabel Fernández (1, 5), Inés Berrostequieta (1, 2), Ma Laura Herrera (1, 3), Stephanie Silva (1), Juan Carlos Rosillo (1, 4, 6), Gabriela Casanova (7)

1: Laboratorio de Neurobiología Comparada, Departamento de Neurociencias Integrativas y Computacionales, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, MEC.

2: Unidad Académica ES.FU.NO, Facultad de Enfermería, Universidad de la República.

3: Sección Fisiología y Nutrición, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

4: Departamento de Histología y Embriología Facultad de Medicina, Universidad de la República.

5: Laboratorio de Neurociencias Facultad de Ciencias, Universidad de la República

6: Departamento de Neurobiología y Neuropatología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, MEC

7: UMET Facultad de Ciencias UdelaR

La plasticidad del sistema nervioso la podemos es la capacidad de responder funcionalmente a eventos internos o externos que le permitan adaptarse a los individuos a diversas situaciones del entorno. En la retina esta capacidad es muy variable entre los grupos de vertebrados. En las Austrolebias charrua peces anuales que habitan en charcos temporales, que cambian su luminosidad drásticamente al mismo tiempo que estos se van secando. La plasticidad de su sistema nervioso se encuentra desafiada y es capaz de responder rápidamente a los cambios impuestos por el medio, activando la proliferación de progenitores que darán origen a fotorreceptores y neuronas que integren sus circuitos. Mediante el uso de marcadores de proliferación celular análogos a la timidina, como BrdU, CldU e IdU aplicados a diferentes tiempos en combinación con distintos marcadores, fue posible determinar tipos de células progenitoras. El uso de microscopía electrónica de transmisión permitió identificar las características celulares de los fotorreceptores y de los potenciales progenitores de bastones que entre ellos se encuentran. La zona marginal ciliar, zona de crecimiento de la retina (ZMC) es un nicho neurogénico por excelencia que presenta distintas poblaciones de progenitores sectorizadas en 3 regiones, periférica, medial y central, determinadas por inmunohistoquímica con Pax 6, Sox 2 y BLBP y por sus diferentes morfologías. Los peces sometidos a condiciones de oscuridad durante períodos prolongados (30 días), la proliferación aumenta, no solo en la CMZ, sino en distintas capas de la misma. Experimentos de oscuridad en tiempos más cortos (11 días) detectamos que la glía de Müller es la primera en activar su proliferación para generar múltiples progenitores como primera respuesta al cambio en la luminosidad ambiental. BLBP es expresada por la glía de Müller inmadura y reactivada. Encontramos que la capa nuclear interna aumenta la proliferación celular en condiciones de oscuridad antes de activarse la proliferación en la capa de los fotorreceptores. Además, en la retina de los peces mantenidos en oscuridad, la expresión de BLBP es más intensa y la citoarquitectura de la retina se ve afectada, reorganizando sus capas y mostrando cúmulos de células ubicadas en la capa plexiforme externa. Es sorprendente la capacidad adaptativa de la retina en nuestro modelo en peces adultos, frente a un simple cambio lumínico.



SIMPOSIO 2 – Doctorados recientes en neurociencias

Coordina: Sociedad de Neurociencias del Uruguay

Efectos inmunomoduladores de un compuesto derivado del ácido benzoico en un modelo de neurodegeneración

Sofía Ibarburu

Una característica común de las enfermedades neurodegenerativas es la neuroinflamación crónica, que involucra la activación de células gliales y la infiltración de células inmunes. En la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las motoneuronas y produce parálisis muscular, la neuroinflamación se asocia a la emergencia de microglías y astrocitos con actividad neurotóxica. Existen evidencias de que fármacos que modulan la neuroinflamación en la ELA pueden tener un efecto "modificador de la enfermedad", ralentizando la progresión de la enfermedad y aumentando la sobrevida.

En este contexto, este proyecto tuvo por objetivo caracterizar los efectos neuroprotectores de un nuevo fármaco derivado del ácido benzoico con actividad anti-neuroinflamatoria en modelos celulares y animales de ELA. Este compuesto, el (E)-4-(2-nitrovinil) ácido benzoico (BANA), fue desarrollado por grupos de investigación nacionales (Institut Pasteur Montevideo y Udelar). La adición de un grupo nitroalqueno al ácido benzoico le confiere una actividad electrofílica a este último, dando la potencialidad de inhibir vías pro-inflamatorias y activar vías citoprotectoras.

En cultivos celulares de microglía con fenotipo inflamatorio, el tratamiento con BANA tuvo un efecto dosis-dependiente en la disminución de la proliferación celular y el fenotipo inflamatorio. Este efecto estuvo asociado a la inhibición de la activación de la vía NF- κ B por parte del compuesto, evidenciado por la inhibición de la translocación nuclear de la subunidad p65 en microglías activadas.

La administración diaria oral de BANA en el modelo de ratas transgénicas hSOD1G93A comenzando al inicio de la fase sintomática, fue capaz de reducir la neuroinflamación. En la médula espinal, la astrocitosis y microgliosis disminuyó significativamente, así como el número de microglía con NF- κ B-p65 nuclear en el asta ventral. También disminuyó significativamente la inflamación en el sistema nervioso periférico y músculos esqueléticos denervados. El tratamiento con BANA se asoció a una preservación del número y tamaño de motoneuronas espinales y de las uniones neuro-musculares inervadas, sugiriendo la protección de la vía motora. Finalmente, el tratamiento con BANA aumentó significativamente la sobrevida de las ratas ELA, en un 30%.

Estos resultados sugieren que el BANA podría tener un efecto neuroprotector en un modelo de ELA, modulando la respuesta inflamatoria.

Rol de los panexones pericitarios en la regulación del calibre capilar y en la memoria.

Sandra Mai (1), Verónica Abudara (2)

Laboratorio de Interacciones Neuro glio vasculares, Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelaR.

1-Estudiante y 2- Orientadora de Doctorado, PEDECIBA Biología.

Los pericitos pericapilares actúan como iniciadores del acoplamiento neurovascular y reguladores del diámetro y del flujo sanguíneo capilar en respuesta a la actividad neuronal. Los panexones y conexones son canales de gran poro central que permiten el ingreso de iones y trazadores y la liberación de ATP al entorno. El ATP regula el estado funcional de los pericitos mediante activación de receptores purinérgicos catiónicos P2X y/o metabotrópicos P2Y generando aumento de calcio intrapericitario. A la fecha no se ha reportado la existencia de canales de gran poro formados de conexinas y/o panexinas y sus implicancias funcionales en los pericitos. En este trabajo determinamos que los pericitos pericapilares del hipocampo de ratón expresaron panexones y conexones. En condiciones basales, los panexones pericitarios se encontraron funcionales mediando una vía de intercambio entre los pericitos y el medio extracelular cerebral tanto en el animal vivo (in vivo) como en las rodajas agudas de hipocampo (ex vivo). El mantenimiento del intercambio pericitario mediado por panexones, dependió del ATP extracelular y de la activación de los receptores pericitarios purinérgicos ionotrópico P2X7 y metabotrópico P2Y6. Además, la funcionalidad de los panexones pericitarios fue modulada por los agentes vasoconstrictores ATP y norepinefrina, los cuales indujeron un aumento del intercambio de los pericitos con el medio externo por activación de panexones que se acompañó de una disminución del calibre capilar (vaso-constricción). Mientras que el neurotransmisor glutamato y el agente vasodilatador acetilcolina, produjeron disminución del intercambio de los pericitos con el medio externo mediado por panexones. Esta disminución de la funcionalidad de los panexones pericitarios se asoció con un aumento del calibre capilar (vaso-relajación). Además, determinamos que los panexones pericitarios fueron fundamentales durante el aprendizaje y la memoria. A partir de los resultados aquí presentados, postulamos que los panexones pericitarios censan las demandas metabólicas del entorno acoplado la actividad neuronal al estado funcional del pericito para regular su tono contráctil. Lo cual produce variaciones del diámetro del capilar subyacente, ajusta el flujo sanguíneo y el intercambio a través de la barrera hematoencefálica. La regulación de la resistencia de la red capilar cerebral por los panexones pericitarios sería fundamental para asegurar un adecuado desempeño cognitivo en el animal.

El inmunorreceptor CD200R1 en diferentes contextos de neuroinflamación: desde mecanismos a estrategias terapéuticas

Bruno Pannunzio

La neuroinflamación, una respuesta del sistema nervioso a estímulos dañinos como infecciones o lesiones, puede tener efectos tanto beneficiosos como perjudiciales, siendo generalmente asociada con daño irreversible en el tejido nervioso. Este daño es especialmente evidente en patologías neurodegenerativas y lesiones físicas, donde la neuroinflamación agrava la pérdida de tejido. La investigación sobre los mecanismos subyacentes a la neuroinflamación es esencial para desarrollar terapias que regulen estos procesos en diferentes contextos. Un receptor clave en la regulación de la neuroinflamación es CD200R1, activado por el ligando CD200. Este receptor, presente en células inmunes como la microglía y los macrófagos, inhibe la producción de mediadores proinflamatorios, lo que sugiere un efecto antiinflamatorio. El trabajo actual se centra en explorar cómo la interacción CD200-CD200R1 modula la neuroinflamación en diferentes contextos, incluyendo lesiones del sistema nervioso periférico y central e inflamación sistémica. Se observó que bloquear CD200R1 empeora la recuperación funcional tras una lesión en el nervio ciático, aunque sorprendentemente reduce la inflamación local. En ratones CD200R1 knock-out, la falta del receptor altera la respuesta inflamatoria tanto en la médula espinal lesionada como en el bazo, que participa en la respuesta inmune. Además, en un contexto de inflamación sistémica inducida por lipopolisacárido, los ratones knock-out mostraron alteraciones significativas en el sistema nervioso central y el bazo. Finalmente, avanzamos en el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la interacción CD200-CD200R1 para la regulación de la neuroinflamación, particularmente en el contexto de una lesión traumática de médula espinal. Diseñamos y evaluamos el efecto de una nueva proteína recombinante sobre la activación del receptor CD200R1, así como también profundizamos en la ventana terapéutica óptima para actuar luego de una lesión de médula espinal y promover una mejora en la recuperación funcional.

Bases neurales del repertorio electromotor en *Gymnotus omarorum*: variedad de mecanismos de modulación de la actividad de un núcleo marcapaso del SNC.

Virginia Comas

Laboratorio de Neurofisiología Celular y Sináptica, Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República

El sistema electromotor en Gymnotiformes de pulso constituye un modelo experimental de elección para esclarecer las estrategias neurales para la organización de la conducta en vertebrados. En respuesta al comando generado en un núcleo electromotor bulbar (NEB), estas especies emiten señales eléctricas para la exploración sensorial y la comunicación intraespecífica. El NEB está compuesto por dos tipos neuronales conectados en serie: células marcapaso (cMP), autorríticas, intrínsecas al núcleo y determinantes del ritmo de la descarga, y neuronas de relevo (cR), reclutadas por las cMP y de proyección bulboespinal, responsables de la organización central de la forma de onda de la descarga.

En diversos contextos comportamentales, estas especies modulan sus descargas eléctricas (ritmo y forma de onda) modificando el patrón de actividad del NEB por activación de estructuras premarcapaso (ePreMP) funcionalmente especializadas. El repertorio de modulaciones es especie-específico y resulta del tipo de ePreMP activada, del blanco celular en el NEB y del tipo y localización de los receptores postsinápticos para neurotransmisores de cada tipo celular.

Esta tesis aporta significativamente a la caracterización del patrón de inervación del NEB en *Gymnotus omarorum* y demuestra que la modulación de las propiedades intrínsecas de las cR contribuye críticamente a su repertorio electromotor. También avanza en el conocimiento de la conectividad entre las neuronas del NEB y su impacto en el funcionamiento del núcleo como comando del sistema electromotor.

Encontramos que las cMP reciben dos tipos de contactos sinápticos glutamatérgicos: un tipo mediado por receptores AMPA y NMDA y el otro exclusivamente por receptores NMDA (probablemente coexpresados con receptores metabotrópicos presentes en cMP). Las cR carecen de inervación glutamatérgica por lo que la emisión de señales de comunicación asociadas a la descarga repetitiva de estas células no implica un mecanismo glutamatérgico, a diferencia de lo descrito en otras especies, sino la modificación de sus propiedades intrínsecas por efecto de neuromoduladores. Las neuronas del NEB se encuentran acopladas electrotónicamente entre sí a través de uniones GAP. La escasa magnitud y bidireccionalidad del acople sustentan el funcionamiento del NEB como generador del ritmo y del patrón de activación del sistema electromotor así como la segregación funcional de entradas sinápticas a las cMP y cR.

Rol de las Hipocretinas en el área preóptica medial de ratas lactantes en la regulación del sueño y el comportamiento maternal

Mayda Rivas

Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República

Durante el período posparto, en la hembra ocurren cambios neuroendócrinos que permiten el desarrollo del comportamiento maternal, necesario para el adecuado cuidado y desarrollo de las crías. Este es un comportamiento altamente demandante, que requiere, entre otros, una adaptación del ciclo sueño-vigilia de la madre. En particular, el área preóptica medial (APOm) es un área clave no solo en el control del comportamiento maternal, sino en la regulación de los estados de sueño y vigilia.

Las hipocretinas (HCRT) son dos neuropéptidos moduladores, la HCRT-1 y HCRT-2, sintetizados por neuronas de la región postero-lateral del hipotálamo que proyectan a amplias regiones del sistema nervioso central, incluido en APOm. Las HCRT han sido implicadas en la generación y mantenimiento de la vigilia, así como en la regulación de comportamientos motivados. Sin embargo, no se conoce el rol de las HCRT en ratas lactantes, especialmente a nivel del APOm. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es determinar el rol del sistema hipocretinérgico en el APOm en la regulación del sueño y el comportamiento maternal de ratas lactantes. Para ello, evaluamos estas variables luego de la microinyección en el APOm de HCRT-1 y de antagonistas durante el posparto. A su vez, evaluamos, bajo anestesia con uretano, los efectos de HCRT-1 sobre la actividad neuronal del APOm de ratas lactantes y sus diferencias respecto a ratas vírgenes.

Los principales resultados indican que las HCRT en el APOm promueven algunos comportamientos maternos activos junto con un incremento de la vigilia. Por otro lado, el bloqueo de los receptores de HCRT promueve el sueño y el amamantamiento de forma simultánea. Por otra parte, observamos que el efecto de las HCRT fue heterogéneo, incrementando o reduciendo la frecuencia de descarga en distintas neuronas, sin encontrar diferentes respuestas entre animales lactantes o vírgenes.

Concluimos que, en ratas lactantes, las HCRT a nivel del APOm promueven en forma integrada la vigilia y el comportamiento maternal activo, mientras que el bloqueo de sus receptores incrementa el sueño junto con el amamantamiento.



SIMPOSIO 3 - Psicodélicos en el sistema nervioso central: mecanismos y potencial terapéutico

Coordinadores: Mariana Pazos y José Pedro Prieto

Análogos semisintéticos de ibogaína como inhibidores del transportador humano de serotonina.

Ignacio Carrera

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República

La ibogaína es un alcaloide indólico monoterpénico (MIA) conocido por sus efectos psicodélicos y antiadictivos. Investigaciones recientes han señalado que ibogaína presenta un interesante efecto antidepressivo en modelos animales diferente al de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina. Como mecanismo de acción se ha propuesto que ibogaína inhibe al recaptador de serotonina humano (hSERT) de forma no competitiva y estabilizando su conformación abierta hacia adentro. No obstante, el uso clínico de ibogaína está limitado por su capacidad arritmogénica, atribuida a la inhibición los canales de potasio hERG, lo que representa un riesgo. Por ello, es necesario desarrollar análogos de ibogaína más seguros para su uso terapéutico. Hemos empleado una estrategia semisintética para construir análogos a partir de voacangina y voacristina, alcaloides de la ibogaína de gran semejanza estructural a ibogaína, aislados desde la corteza de la raíz de Voacanga africana.

Estos análogos semisintéticos de Ibogaina fueron evaluados por su capacidad para inhibir el transportador de monoaminas, hSERT en un ensayo basado en cultivo celular, utilizando líneas HEK293 transfectadas de manera estable. Se presentarán perfiles de estructura actividad, así como análogos más activos que el producto natural para inhibir SERT. Estudios en curso permitirán la evaluación de la cardiotoxicidad de los mismos, en miras de definir análogos que presenten un mayor perfil de seguridad.

Efecto de N,N-dimetiltriptamina sobre la neuritogénesis en células PC12: caracterización y mecanismos.

Mariana Pazos

Laboratorio de Mecanismos de Neuroprotección y Neurodegeneración, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

La ayahuasca es una bebida psicodélica originaria de la selva amazónica utilizada en diferentes contextos y para una variedad de propósitos medicinales, espirituales y culturales. Se prepara mediante la decocción de la liana *Banisteriopsis caapi*, fuente de alcaloides tipo β -carbolina, y *Psychotria viridis*, que contiene al psicodélico clásico N,N-dimetiltriptamina (DMT). Como parte del "renacimiento de los estudios psicodélicos", varios reportes recientes destacan sus posibles aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de la depresión y trastornos por abuso de sustancias, entre otros. La DMT presente en la ayahuasca es un potente agonista del receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}, interactúa con otros receptores de serotonina y con el receptor sigma-1, entre otros. Recientemente, el DMT ha sido catalogado como un "psicoplastógeno", capaz de promover cambios neuroplásticos estructurales y funcionales en cultivos corticales de rata, siendo su acción agonista sobre el receptor 5-HT_{2A} fundamental para este efecto.

Esta propiedad sugiere que el potencial terapéutico del DMT podría incluir otras patologías donde la plasticidad neuronal está comprometida, como en enfermedades neurodegenerativas, surgiendo el interés de estudiar su actividad en otros tipos celulares. Hemos identificado la capacidad del DMT para promover la neuritogénesis en la línea celular catecolaminérgica PC12. Adicionalmente, mediante el uso de herramientas farmacológicas, hemos avanzado en la caracterización de los mecanismos moleculares involucrados en la acción neuritogénica de DMT, encontrando que esta depende del receptor sigma-1 pero es independiente del receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}.

Ritmos cerebrales bajo la influencia de ibogaína y noribogaína.

Joaquín González

Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Facultad de Medicina, Universidad de la República

La Ibogaína es un psicodélico atípico que ha suscitado un gran interés debido a sus propiedades antiadictivas y antidepressivas, tanto en estudios clínicos como preclínicos. Según informes anecdóticos, se clasifica como un psicodélico onirógeno, ya que induce experiencias cognitivas similares a los sueños mientras se está despierto. Sin embargo, los efectos de la ibogaína sobre la vigilia y el sueño no han sido explorados. Nuestros estudios muestran que la ibogaína aumenta el tiempo de vigilia y suprime el sueño de ondas lentas y REM, generando un estado de vigilia alterado con comportamientos motores anormales. Estos cambios fueron acompañados a nivel cortical por un aumento de las oscilaciones gamma locales pero estando estas desacopladas entre distintas áreas, en semejanza al sueño REM natural. Dado que la ibogaína se metaboliza rápidamente en noribogaína, también evaluamos su impacto. Nuestros resultados revelan que la noribogaína también promueve la vigilia y bloquea el sueño REM, lo que sugiere mecanismos comunes entre ambos alcaloides.

Ensayo clínico fase II: seguridad y eficacia de la psicoterapia asistida con psilocibina en pacientes con cáncer y trastorno depresivo mayor.

María Penengo

Área de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de la República; Universidad CLAEH.

La psilocibina es un psicodélico clásico del grupo de las triptaminas, que se encuentra principalmente en los hongos del género *Psilocybe* spp y que ha tenido un lugar destacado en varias culturas desde tiempos remotos. La investigación clínica histórica y contemporánea sugiere un papel para la psicoterapia asistida con psilocibina en el tratamiento del estrés existencial asociado al cáncer, el cual es capaz de desencadenar un síndrome ansioso y depresivo en ese marco.

Existen registros de prevalencia de un síndrome de esas características en hasta un tercio de los pacientes con cáncer. Su presencia se asocia con resultados médicos y psiquiátricos adversos, como una mayor mortalidad, y un aumento de hasta cuatro veces el suicidio.

Su tratamiento mediante intervenciones psicosociales es común, pero su efectividad es limitada. La evidencia a favor de la eficacia del tratamiento psicofarmacológico no es concluyente.

Por esas razones, como Uruguay no es ajeno a esta problemática, vale la pena aportar localmente al conocimiento evaluando mediante un ensayo clínico la seguridad y eficacia de una intervención integral con psilocibina para el estrés existencial de carácter depresivo en una condición grave en todas sus dimensiones como es el cáncer. Para ello, se presentará el diseño y estado actual de un ensayo clínico fase II a ser ejecutado nivel nacional.

SIMPOSIO 4 – Retorno a casa

Coordina: Sociedad de Neurociencias del Uruguay

Ondas lentas y la desconexión cerebral: el papel de la desintegración cortical en la pérdida de consciencia

Matías Lorenzo Cavelli, PhD.

Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Av. General Flores 2125, Montevideo 11800 Uruguay

Department of Psychiatry, University of Wisconsin-Madison, 6001 Research Park Blvd, Madison, WI 53719 USA

Cada noche, cuando nos dormimos, nos desconectamos del ambiente que nos rodea y perdemos progresivamente la capacidad de sostener una experiencia; es decir, perdemos la consciencia. Esta desconexión sensorial y pérdida de las capacidades cognitivas se asocia con un patrón electroencefalográfico cortical característico del sueño, la anestesia y el coma: las ondas lentas. Las ondas lentas se generan cuando, debido a cambios en los niveles de neuromoduladores, las neuronas corticales se vuelven biestables, alternando entre períodos despolarizados, con descargas sostenidas de potenciales de acción, y breves momentos de hiperpolarización y silencios neuronales. El número, la localización y la sincronización de estos silencios neuronales guardan una correlación inversa con la capacidad de sostener una experiencia o, incluso, con la presencia de un contenido específico de nuestra experiencia, tanto durante la vigilia como durante los sueños o ensoñaciones.

Durante mi estancia posdoctoral en los Estados Unidos, junto a los doctores Chiara Cirelli y Giulio Tononi, mostramos que estos silencios neuronales son capaces de interrumpir las cadenas de interacciones causales necesarias para integrar la información neuronal distribuida en una experiencia unificada de la realidad percibida. Por lo tanto, concluimos que, al dormirnos, el cerebro pierde la capacidad de compartir la información neural entre áreas del cerebro, lo que le impide generar uno de los aspectos fenomenológicos fundamentales de la experiencia consciente: la integración.

Estrategias comunes para el control de la agresión en vertebrados.

Cecilia Jalabert

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

La agresión es un comportamiento social que juega un papel clave en el acceso a recursos limitados. Durante el período reproductivo, los machos compiten por hembras, estableciendo relaciones de dominancia que permiten a los ganadores reproducirse. Es ampliamente aceptado que, en este contexto, los andrógenos gonadales son esenciales para promover la agresión. Sin embargo, algunas especies defienden sus territorios fuera del período reproductivo, asegurándose alimento y refugio durante todo el año. Esto desafía el paradigma tradicional, ya que en el período no reproductivo las gónadas son pequeñas y los niveles de andrógenos circulantes son muy bajos.

Además, la presencia local de enzimas esteroideogénicas sugiere que el cerebro es una fuente importante de esteroides. La capacidad del cerebro para producir esteroides tiene importantes efectos sobre el comportamiento.

A lo largo de mi carrera, me he dedicado a explorar el rol del cerebro como fuente de esteroides y su relación con la agresión en dos modelos animales que exhiben este comportamiento de manera natural. En mi trabajo de Licenciatura y Maestría en la Facultad de Ciencias y el IIBCE, trabajé con peces eléctricos de descarga débil que habitan en cuerpos de agua dulce en Uruguay.

Encontramos que, en los machos durante el período no reproductivo, la agresión depende de la síntesis de estrógenos, dado que la inhibición de la enzima aromatasa reduce la agresión. Además, la agresión persiste en animales castrados, lo que confirma que los estrógenos provienen de una fuente extragonadal. Durante mi doctorado en la Universidad de British Columbia, trabajé con gorriones cantores que habitan en América del Norte. Evidenciamos la síntesis local de esteroides en el cerebro al evaluar el balance entre la síntesis periférica y la síntesis local. Además, observamos que, durante el período no reproductivo, un encuentro agresivo incrementa rápidamente los niveles de andrógenos en regiones específicas del cerebro. Estos modelos no tradicionales de teleósteos y aves nos permiten evaluar las fuentes de síntesis de esteroides, lo que representa un enfoque novedoso y eventualmente trasladable a otros vertebrados, contribuyendo al entendimiento de la modulación esteroidea de la agresión. Al finalizar mi doctorado, regresé a Uruguay y en 2023 comencé un postdoctorado en el IIBCE, retomando el modelo de peces eléctricos.

Influencia de neurotensina en la selección de comportamientos durante conflictos motivacionales

Valentina Olivera-Pasilio & Hao Li

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL

Los animales en la naturaleza, en constante adaptación a los cambios del ambiente, deben balancear la necesidad de búsqueda de energía con el costo de posibles amenazas e injurias. Esta evaluación del ambiente dinámico integrando necesidades internas del organismo conlleva a conflictos motivacionales. En esta resolución de conflictos, es importante el procesamiento correcto del valor (o valencia) del estímulo externo (sea positivo o negativo) en un momento dado, que resulte en la respuesta adaptativa más eficaz.

Conflictos motivacionales impactan nuestra salud mental, tanto en adicciones cuando se busca el efecto placentero de drogas a pesar de sus consecuencias negativas, así como en trastornos de ansiedad ante la anticipación de un posible castigo. En comparación con neurotransmisores clásicos, los neuropéptidos producen efectos moduladores más sostenidos en la actividad sináptica que repercuten en el comportamiento. La neurotensina (NT), de 13 aminoácidos, tiene una función fundamental en la asignación de valor positivo o negativo durante el aprendizaje asociativo en el núcleo paraventricular del tálamo (PVT).

Asimismo, el PVT se ubica en una posición anatómica y funcional central para mediar comportamientos motivacionales. Sin embargo, se desconocen los mecanismos por los cuales NT en el PVT regula la selección del comportamiento adecuado durante un conflicto entre elegir recompensa en presencia de un posible estímulo adverso. Mientras que proyecciones desde el PVT al núcleo accumbens (NAc) coordinan conductas apetitivas o de acercamiento, proyecciones hacia la amígdala regulan conductas de defensa. En este trabajo, encontramos que la estimulación optogenética de neuronas que expresan NT en el PVT que proyectan a la amígdala central o al NAc influyen la preferencia o el escape de lugar, respectivamente. A su vez, diseñamos un protocolo de comportamiento para exponer a ratones a una situación dinámica de búsqueda de recompensa en presencia de un estímulo adverso. Nuestros resultados sugieren que neuronas que expresan NT en el PVT influyen la coordinación de la selección de comportamientos adaptativos durante conflictos motivacionales.

Más allá del comportamiento: marcadores electrofisiológicos del procesamiento consciente y su aplicación en pacientes con desórdenes de la conciencia

Emilia Fló (1, 2, 3)

1: Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, APHP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France

2: Instituto de Fundamentos y Métodos, Facultad de Psicología, UdelaR, Montevideo, Uruguay

3: CIBPsi, Facultad de Psicología, UdelaR, Montevideo, Uruguay

En circunstancias normales inferimos que un individuo está consciente si exhibe comportamientos explícitos y adecuados al contexto. En contraposición, en pacientes con desórdenes de la conciencia (DoC), determinar el nivel de conciencia a través del comportamiento supone un gran desafío clínico. En este grupo heterogéneo, las respuestas voluntarias pueden fluctuar, ser difíciles de distinguir de los reflejos, o incluso estar completamente ausentes. Para complementar el diagnóstico comportamental, se ha propuesto el uso de técnicas de neuroimagen durante el reposo y durante paradigmas activos y pasivos. El objetivo de mi trabajo doctoral fue contribuir con nuevas evaluaciones y análisis utilizando herramientas electrofisiológicas accesibles para detectar consciencia residual en pacientes con DoC. En esta presentación mostraré los principales resultados asociados a dos estudios. El primero, enfocado en identificar respuestas encubiertas a comandos utilizando la atención interoceptiva y exteroceptiva. En este trabajo se desarrollaron marcadores corticales que permitieron identificar el estado atencional de un paciente diagnosticado comportamentalmente como en estado vegetativo y un paciente con síndrome de enclaustramiento, sugiriendo un nivel de conciencia mayor que el inferido de su comportamiento. En un segundo trabajo, estudiamos cómo el uso de narrativas y la sincronización cerebral que provocan entre las personas pueden ser utilizadas para identificar marcadores de procesamiento consciente del lenguaje en pacientes DoC.

Variabilidad y normalización de la actividad neuronal: neurociencia en foros de matemática online

Daniel Herrera

Department of Psychology, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

La respuesta de las neuronas es ruidosa: una misma neurona responde distinto cada vez que la medimos en la misma condición experimental. Tomar promedios de actividad neuronal es útil para analizar datos, pero una neurona en el cerebro no puede promediar diferentes “experimentos” cuando recibe señales en un momento dado. Entender de dónde surge y qué estructura tiene la variabilidad neuronal es importante para entender qué desafíos enfrentan las neuronas a la hora de leer el código neuronal. Además, podemos estudiar la variabilidad neuronal para testear hipótesis de procesamiento neuronal, ya que diferentes computaciones tendrán diferentes efectos sobre la misma.

En particular, la Normalización Divisiva, un modelo de regulación de la actividad neuronal, se ha propuesto como una computación que interactúa de forma cercana con la variabilidad. La Normalización Divisiva explica cómo la actividad de las neuronas es subaditiva, es decir, cómo llega a una saturación de actividad cuando se aumenta la intensidad del estímulo. Esta computación ha sido vinculada con funciones neuronales como el procesamiento sensorial, la atención y las funciones ejecutivas. Se ha observado experimentalmente que condiciones que inducen la Normalización Divisiva también inducen cambios en la estructura de la variabilidad neuronal. Sin embargo, aún faltan herramientas flexibles de modelado que permitan analizar cómo interactúan la Normalización Divisiva y la variabilidad en registros neuronales, así como las consecuencias de esta interacción para la codificación neuronal.

En este trabajo, tomamos uno de los modelos más exitosos de Normalización Divisiva, y derivamos fórmulas analíticas de cómo afecta la variabilidad neuronal. El modelo resultante es una variante de una distribución de probabilidad en la esfera en n -dimensiones, la Distribución Normal Proyectada. Las fórmulas analíticas son útiles para hacer optimización, por ejemplo, para ajustar el modelo a datos, o analizar el espacio de posibles interacciones. El modelo muestra algunos tipos de variabilidad similares a neuronas reales, sugiriendo que la Normalización Divisiva contribuye a estos comportamientos.

SIMPOSIO 5 - Mas allá de las neuronas, otros actores en la función neural

Coordinadoras: Silvia Olivera (IIBCE), Patricia Cassina (FMED)

Alteraciones neurovasculares en la ELA: énfasis en pericitos y astrocitos.

Eugenia Isasi

Laboratorio de Neurobiología Celular y Molecular, Unidad Académica de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Udelar; y Departamento de Neurobiología y Neuropatología, IIBCE, MEC.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y terminal que se caracteriza por la afectación de las motoneuronas determinando parálisis muscular y muerte de los pacientes 3-5 años luego del diagnóstico. En ELA, se ha reportado compromiso de la barrera hemato-encefálica, reducción del flujo sanguíneo, disminución de la densidad capilar, alteración de pies terminales astrocitarios y disminución de pericitos, tanto en pacientes como en modelos animales. Además, las alteraciones neurovasculares ocurrirían tempranamente y podrían anteceder al daño neuronal. En este trabajo propusimos estudiar a los pericitos aislados e in situ en la médula espinal de ratas transgénicas (Tg) portadoras de la mutación SOD1G93A y de ratas salvajes (Wt) para evaluar diferencias celulares y funcionales que puedan explicar el desarrollo de las anormalidades neurovasculares. Los resultados obtenidos muestran que pericitos aislados de ratas Tg de 3-4 semanas, tienen aumento de la proliferación celular, de la expresión del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas $\alpha_2\beta_1$ y aumento de la permeabilidad de membrana, a través de hemicanales, respecto de pericitos aislados de animales Wt hermanos de la misma edad. Además, ensayos ex vivo en rodajas de médula espinal de animales Tg, muestran aumento de la permeabilidad de membrana, en pericitos de la microvasculatura de la asta ventral. Por otro lado, se observa una correlación negativa significativa entre el número de pericitos y la cantidad de motoneuronas en degeneración de la asta ventral. Interesantemente, el medio condicionado de pericitos Tg promueve la apertura de hemicanales en cultivos primarios de astrocitos Wt, lo que indica una comunicación pericito-astrocito que puede ser relevante en el proceso fisiopatológico. Por último, en el contexto de un estímulo inflamatorio en cultivo, como es la administración de LPS a cultivos de astrocitos corticales aislados Wt y Tg, el medio condicionado glial que contiene quimioquinas elevadas, induce la contractilidad y muerte de pericitos, remediando la degeneración pericitaria que ocurre en el microambiente inflamatorio de la médula espinal en el estadio sintomático. En suma, nuestros resultados sugieren cambios fenotípicos en los pericitos Tg y un aumento de la permeabilidad de sus hemicanales lo que podría tener implicancias en la comunicación celular con los astrocitos u otros tipos celulares de la unidad neurovascular.

Las vesículas extracelulares derivadas de astrocitos inducen la muerte neuronal por un mecanismo mediado por el microARN 155.

Soledad Marton, Ernesto Miquel, Joaquín Acosta-Rodríguez, Santiago Fontenla, Gabriela Libisch, Patricia Cassina

Departamento de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa fatal caracterizada por la degeneración de las neuronas motoras (MN) superiores e inferiores. Se sabe que los astrocitos que rodean a las MN modulan la progresión de la ELA. Cuando se co-cultivan con astrocitos que sobreexpresan la proteína mutante, Cu/Zn superóxido dismutasa que ha sido relacionada con la ELA (SOD1G93A) o cuando se cultivan con medio condicionado de astrocitos SOD1G93A, la supervivencia de las MN se reduce. El mecanismo exacto de este efecto neurotóxico es desconocido. Los astrocitos secretan vesículas extracelulares (VEs) que transportan proteínas, ARN mensajero y especies de microARN de una célula a otra. Se observaron el tamaño y los marcadores proteicos característicos de los exosomas en las VEs obtenidas de astrocitos cultivados, lo que indica su abundancia en exosomas. Aquí, analizamos el contenido de microARN de las VEs derivados de astrocitos SOD1G93A y evaluamos su papel en la supervivencia de las MN. Las MN purificadas expuestas a exosomas derivados de astrocitos SOD1G93A mostraron una reducción en la supervivencia y la longitud de los neuritas en comparación con aquellas expuestas a exosomas derivados de astrocitos no transgénicos (no-Tg). El análisis del contenido de miARNs de los exosomas reveló que miR-155-5p y miR-582-3p están expresados diferencialmente en los exosomas SOD1G93A en comparación con los exosomas de astrocitos no-Tg. El análisis de la Enciclopedia de Genes y Genomas de Kyoto (KEGG) indica que los objetivos predichos de miR-155-5p y miR-582-3p están enriquecidos en la vía de señalización de neurotrofinas. Cuando los niveles de miR-155-5p se redujeron mediante la incubación con un antagomir específico, los exosomas SOD1G93A no afectaron la supervivencia de las NM ni la longitud de los neuritos. Estos resultados demuestran que los exosomas derivados de SOD1G93A son suficientes para inducir la muerte de MN, y que el miARN-155-5p contribuye a este efecto. El miARN-155-5p podría estudiarse como un nuevo objetivo terapéutico para modular la progresión de la enfermedad en la ELA.

La interacción neuroglial en el remodelamiento presináptico dependiente de la actividad

Alberto Rafael, Marina Tizzoni, Verónica Abudara, Nathalia Vitureira

Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelaR.

En los últimos años, se ha reconocido el rol central de la gliotransmisión en la plasticidad sináptica homeostática y aunque el ATP glial emerge como contribuyente clave en este proceso, el conocimiento sobre su participación en el ajuste dependiente de la actividad de la fuerza sináptica es limitado. En este trabajo, analizamos el remodelamiento presináptico de neuronas hipocampales luego de un periodo prolongado de inactividad neuronal, y el rol de la señalización purinérgica y los hemicanales de conexina 43 y panexina 1 (Cx43HC y Panx1HC, respectivamente) en este proceso. Mediante la utilización de aproximaciones farmacológicas y técnicas de detección inmune e imagenología funcional en cultivos disociados neurogliales de hipocampo murino, evidenciamos que el ajuste homeostático de la función presináptica requiere la liberación de ATP de origen glial, mediante una vía de liberación dependiente Cx43HC. A nivel presináptico, este nucleótido activa receptores purinérgicos del tipo P2X7, modulando la disponibilidad de Ca^{+2} citosólico y el reciclaje de vesículas sinápticas. Estas alteraciones estuvieron asociadas con cambios en la permeabilidad neuronal según se evidenció en los ensayos de captación de bromuro de etidio. Nuestros resultados sugieren, además, que es clave el mantenimiento de niveles elevados del ATP extracelular derivado de Panx1HC para que este incremento de Ca^{+2} neuronal suceda. En conjunto, nuestros hallazgos resaltan la importancia de la comunicación neurona-glia en el ajuste homeostático de la función presináptica luego de un periodo de inactividad prolongado y describe por primera vez el rol esencial de la señalización purinérgica en este proceso.

Papel de la microglía senescente y los mastocitos en un modelo de neurodegeneración.

Emiliano Trías

Xeptiva Therapeutics

La senescencia celular es una característica clave del envejecimiento normal, pero también ocurre de manera prematura en procesos neurodegenerativos. Anteriormente, reportamos la acumulación de microglía senescente en la médula espinal de ratones que expresan la mutación SOD1 G93A, un modelo de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Estas células se caracterizan por la expresión de p16 y la disminución de los niveles de Lamin B1 nuclear, junto con alteraciones en la morfología nuclear. Sin embargo, la caracterización completa de la patología nuclear de la microglía senescente en la ELA y los mecanismos involucrados siguen siendo en gran medida desconocidos.

En el presente estudio, analizamos la patología nuclear en la microglía senescente tanto de la médula espinal degenerada de ratones SOD1 G93A como en muestras de necropsia de pacientes con ELA y controles. Nuestros resultados indican que la patología nuclear en la microglía senescente asociada a la ELA se correlaciona con un aumento en la expresión de p16, p21, y una disminución de los niveles nucleares de Lamin B1 y HMGB1. Sorprendentemente, encontramos que una subpoblación de microglía senescente también expresaba triptasa de mastocitos en su núcleo, una enzima proteolítica típicamente producida y liberada por los mastocitos. La localización nuclear de la triptasa se correlacionó con la patología nuclear, una característica ausente en las células que no expresaban triptasa. Además, las microglías senescentes que expresaban triptasa presentaban alteraciones morfológicas significativas, como una pérdida notable de la circularidad nuclear. En conclusión, la localización nuclear de la triptasa identifica un fenotipo específico de microglía senescente que exhibe una marcada patología nuclear. Esto sugiere un papel causal de la triptasa en la degradación de componentes nucleares, lo que resultaría en un perfil transcripcional alterado, contribuyendo potencialmente a la neurodegeneración observada en la ELA. Estos hallazgos abren nuevas líneas de investigación sobre el papel de los mastocitos y sus productos en la modulación de la senescencia microglial y su impacto en enfermedades neurodegenerativas como la ELA.

XX JORNADAS SNU

7 - 9 de noviembre
2024

Espacio Colabora
Montevideo

 espaciocolabora



30 años promoviendo
e investigando



PÓSTERS

Sesión de pósters 1

SESIÓN 1 - Nº 1

Comprensión del papel de la glía en la neuroinflamación y la enfermedad de Alzheimer: análisis longitudinal in vivo del modelo de ratón 3xTg-AD

Rosina Dapuzo (1), Fabiana Isaurralde (1), Laura Reyes (1), Andrea Paolino (1), Manuela Bentura (1), Lucía Alfaya (1), Kevin Zirbesegger (1), Ingrid Kreimerman (1), Ximena López-Hill (2), Cecilia Scorza (2), Andrés Damián (1), Rodolfo Ferrando (1), Germán Falasco (1), Leandro Urrutia (1), Juan Pablo Gambini (1), Pablo Duarte (1), Eduardo Savio (1), Florencia Arredondo (1)

1: Área I&D Biomédico, Departamento de Radiofarmacia, Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM)

2: Departamento de Neurofarmacología experimental, IIBCE, Montevideo, Uruguay

Resumen:

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, afectando a entre el 5 y 10 % de las personas mayores de 65 años. Desafortunadamente, los enfoques terapéuticos actuales son únicamente paliativos y se dirigen a los síntomas de la enfermedad. Una característica histopatológica temprana de la EA es la fuerte reactividad glial que precede a la disfunción axonal y sináptica y sostiene el microambiente neuroinflamatorio junto con el proceso neurodegenerativo. En nuestros esfuerzos por comprender el papel que juega la glía en la neurodegeneración y encontrar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas para abordar la EA, llevamos a cabo un estudio longitudinal in vivo para analizar la progresión de la EA en el modelo de ratón 3xTg-AD. Este modelo transgénico combina transgenes mutantes hAPP (sueco), PSEN1 (MM146V) y tau (P301L) que permiten la expresión de las patologías A β y tau en regiones del cerebro asociadas a la EA. Realizamos estudios de neuroimagen PET/MRI en ratones hembras transgénicos y controles, utilizando [18F]-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa ([18F]-FDG) para evaluar el metabolismo de la glucosa cerebral durante la progresión de la enfermedad, [11C]-deutero-L-deprenil ([11C]-DED) para detectar cambios en la reactividad astrogliar y [11C]-Pittsburgh Compound-B ([11C]-PIB) para visualizar la formación de placa A β . Nuestros resultados preliminares mostraron cambios significativos a niveles corticales en las imágenes cerebrales obtenidas en los ratones 3xTg respecto a los no-Tg en una etapa tardía de la enfermedad, evidenciando cambios funcionales a lo largo de la progresión de la enfermedad. Estos cambios cerebrales se correlacionaron mediante inmunohistoquímica de las placas de A β y datos comportamentales.

SESIÓN 1 - N° 2

El canal PKD211 es el transductor de los cambios de pH en el proceso apical de las neuronas que contactan el líquido cefalorraquídeo.

Federico F. Trigo (1), Magdalena Vitar (1), Daniel Prieto (1), Raúl Russo (1)

1: *Departamento de Neurofisiología Celular y Molecular, IIBCE*

Resumen:

Las neuronas que contactan el líquido cefalorraquídeo (CSFcNs, por sus siglas en inglés) son neuronas GABAérgicas que se posicionan de manera intercalada entre las células del epéndimo, junto a las que forman la pared del canal central. Las CSFcNs se caracterizan por tener una prolongación de tipo dendrítico que termina formando una estructura esférica llamada proceso apical (PAP), localizada en la luz del canal central. A pesar de que la función exacta de las CSFcNs no se conoce, las evidencias experimentales sugieren que estas neuronas forman parte de un sistema sensorial que brinda información aferente a neuronas involucradas con el control del patrón locomotor. En este trabajo utilizamos una combinación de técnicas electrofisiológicas (registros de tipo patch) y ópticas (fotólisis) para explorar la sensibilidad de las CSFcNs a cambios de pH del medio extracelular, y en particular tratamos de identificar el compartimiento neuronal y la proteína implicados en la detección de cambios de pH. Nuestros resultados demuestran que el PAP de las CSFcNs posee un canal de membrana de la familia de los TRP (Transient Receptor Potential, por sus siglas en inglés), el canal PKD211 (Polysistic Kidney Disease-like 1, por sus siglas en inglés) que se localiza específicamente en el PAP y que opera como transductor de los cambios de pH del LCR. La activación de estos canales por los cambios de pH induce un aumento en la tasa de disparo de estas neuronas. Estos resultados posicionan a las CSFcNs como un actor clave de un sistema sensorial espinal cuya principal función sería la de sensorar la composición del LCR.

SESIÓN 1 - N° 3

Caracterización de la conducta agonística intersexual de *Gymnotus omarorum*

Rossana Perrone (1, 2)

1: IIBCE

2: Facultad de Psicología

Resumen:

El comportamiento agonístico, presente en todas las especies animales, regula las situaciones de conflicto por recursos limitados. El género *Gymnotus* destaca por su comportamiento agresivo, que se vuelve violento cuando los encuentros agonísticos ocurren en espacios reducidos. *Gymnotus omarorum* es un pez eléctrico de descarga débil y, aunque es un reproductor estacional, muestra agresividad durante todo el año, entre machos, entre hembras y entre machos y hembras, aún durante el periodo reproductivo. Es una especie monomórfica, no existen diferencias sexuales externas, ni anatómicas ni eléctricas, ni siquiera durante el periodo reproductivo. Nuestro grupo tiene un amplio conocimiento de los factores que modulan el comportamiento agonístico de esta especie en díadas intrasexuales. La agresión intersexual es rara en la naturaleza, pero su aparición en la especie humana, la violencia basada en género, es la causa de muchos problemas sociales y sanitarios.

Encontrar modelos experimentales en los que explorar las bases neurales de este comportamiento es de gran interés, y esta especie es el modelo ideal para estudiarlos. Aquí describimos el comportamiento agonístico de díadas intersexuales de *Gymnotus omarorum* en sus despliegues locomotores y eléctricos durante las estaciones reproductiva y no reproductiva en condiciones seminaturales. Estudiamos los factores que determinan quién gana el encuentro, y vimos que el peso corporal es lo que más importa, seguido por el hecho de atacar primero. El sexo no influye en el resultado del conflicto.

No se encontraron diferencias en los parámetros locomotores ni eléctricos entre machos dominantes y hembras dominantes, ni entre machos subordinados y hembras subordinadas. No se encontraron diferencias en la duración del conflicto cuando ganaban las hembras respecto a cuando ganaban los machos. La diferencia en la frecuencia basal de la descarga del órgano eléctrico entre dominantes y subordinados fue similar para las díadas en que ganó la hembra y para las díadas en que ganó el macho.

El conflicto fue más prolongado durante la época no reproductiva que en la reproductiva, siendo ésta la única diferencia observada entre ambos periodos. En la época no reproductiva se observaron pocas señales eléctricas transitorias, a diferencia de la época reproductiva, en la que estas señales son abundantes. Concluimos que no existen diferencias entre la forma de luchar de hembras y machos ni siquiera en el periodo reproductivo.

SESIÓN 1 - N° 4

Evaluación de los niveles y organización de la β -II-espectrina axonal en ambientes tridimensionales mecanocambiantes.

Gaby F. Martínez (1), Jimena Fagetti (1), Nicolás Unsain (2), Analía Richeri (1)

1: Departamento de Neurofarmacología Experimental. Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE). Avenida Italia 3318. Montevideo, Uruguay.

2: Laboratorio de Neurobiología, Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra, INIMEC-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Friuli 2434, Córdoba (5016), Argentina.

Resumen:

Introducción: Las propiedades biomecánicas de la matriz extracelular (MEC) afectan el crecimiento y guiado de los axones. Nuestro grupo, demostró que la rigidez (propiedad mecánica) de un ambiente tridimensional de Colágeno-tipo-I (Col-I-3D) inhibe la elongación de axones simpáticos y esa inhibición se correlaciona con la pérdida del citoesqueleto de F-actina. La β -II-espectrina, es una proteína submembranosa asociada a la F-actina axonal que participa, entre otras funciones, en la interacción célula-MEC y en las respuestas que deben adoptar los axones periféricos frente al estrés mecánico del ambiente para proteger su integridad. En este sentido, el objetivo del presente estudio fue evaluar cómo impacta un cambio biomecánico de la MEC, la rigidez de Col-I-3D, en la β -II-espectrina y su asociación con el remodelado de crecimiento axonal simpático. **Métodos:** Explantos de Ganglios Cervical Superior (GCS) de ratas Wistar (P4-P6) fueron cultivados dentro de matrices de Col-I-3D, más y menos rígidas. Luego de 24 y 48 horas de crecimiento los cultivos fueron procesados para inmunofluorescencia, se utilizó un anticuerpo primario anti- β -II-espectrina y mediante microscopía confocal se evaluaron los siguientes parámetros: a) niveles de expresión de β -II-espectrina (IR- β -II-espectrina); b) organización intracelular en el compartimiento axonal y c) el patrón de crecimiento (tortuosidad) de los axones. **Resultados:** Observamos que la IR- β -II-espectrina es mayor en los axones simpáticos crecidos en ambientes de Col-I-3D rígidos, en comparación a los crecidos en Col-I-3D menos rígido, tanto luego de 24 como 48 horas de cultivo. Por otra parte, detectamos una organización segmentada (Patches) de la β -II-espectrina axonal en ambas condiciones, la cual aumentó en axones crecidos durante 48 horas en ambientes rígidos. Por último, evidenciamos que los axones que presentaban Patches de β -II-espectrina crecían más tortuosos en comparación con los que presentaban una marca continua de esta proteína. **Conclusión:** La β -II-espectrina axonal se remodela en ambientes 3D mecanocambiantes lo que sugiere su participación en la adaptación de los axones simpáticos a cambios biomecánicos de la MEC durante su crecimiento.

SESIÓN 1 - N° 5**La mitocondria como unidad de degradación de proteínas anómalas en el hipocampo cerebral y sus defectos en el envejecimiento: Acumulación de tau PHF-1**

Karina A. Cicali (1), Jesus Llanquino (1), Bastián I. Rivera (1), Claudia Jara (1), Angie K. Torres (1), Andreas Schüller (2), Cheril Tapia-Rojas (1)

1: *Laboratory of Neurobiology of Aging, Centro Ciencia & Vida, Fundación Ciencia & Vida, Universidad San Sebastián, Santiago, Chile.*

2: *Laboratory of Molecular Design, School of Biological Sciences & Institute for Biological and Medical Engineering, Pontificia Universidad Católica de Chile*

Resumen:

El envejecimiento cerebral es un proceso natural caracterizado por un deterioro cognitivo causado por diversos factores, incluida la disfunción mitocondrial y la acumulación de proteínas anormales en el hipocampo. Entre estas proteínas anormales se encuentra una forma patológica de la proteína tau - tau PHF-1 (fosforilada en Ser396 y 404) -, que se disocia de los microtúbulos y se acumula en las neuronas, desencadenando disfunción mitocondrial, falla sináptica y, en última instancia, contribuyendo al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Estudios previos de nuestro laboratorio han mostrado un aumento de los niveles de tau PHF-1 en el hipocampo de ratones envejecidos, específicamente en el interior de las mitocondrias sinápticas en el envejecimiento. Sin embargo, se desconoce cómo y por qué tau PHF-1 se localiza y acumula dentro de las mitocondrias. Lonp-1 es la principal proteasa de la matriz mitocondrial, responsable de degradar el proteoma mitocondrial y, curiosamente, también es capaz de degradar proteínas citosólicas anormales importadas a la mitocondria. Mediante bioinformática y ensayos bioquímicos, estudiamos i) si tau PHF-1 es importada al interior de las mitocondrias para su degradación por Lonp1, ii) los cambios de Lonp1 en el hipocampo de ratones durante el envejecimiento y iii) su impacto en la acumulación de tau PHF-1 y consecuentemente en la función mitocondrial. Nuestros resultados muestran que tau PHF-1 ingresa a la mitocondria mediante un mecanismo de importe convencional. Además, análisis bioinformáticos y ensayos de degradación in vitro revelan que tau PHF-1 es un nuevo sustrato de Lonp1. También observamos que los niveles proteicos de Lonp1 y su actividad proteolítica disminuyen en el hipocampo envejecido, explicando la acumulación mitocondrial de tau PHF-1 en el envejecimiento. En última instancia, demostramos que la acumulación de tau PHF-1 induce disfunción mitocondrial. En conjunto, estos resultados sugieren que tau PHF-1 podría ser importada a la mitocondria para ser degradada por Lonp1. Sin embargo, este mecanismo de degradación podría estar comprometido en el hipocampo envejecido, promoviendo así la disfunción mitocondrial en el envejecimiento normal.

SESIÓN 1 - N° 6

Dinámica del borde apical durante la diferenciación de fotorreceptores del pez cebra.

Gonzalo Aparicio (1, 2), Flavio R. Zolessi (1, 2)

1: Grupo de Biología Celular del Desarrollo Neural, Sección Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

2: Institut Pasteur de Montevideo.

Resumen:

Las neuronas del sistema nervioso central derivan de células neuroepiteliales y diferencian dentro de un ambiente epitelial altamente polarizado. La retina de vertebrados es un paradigma para el estudio de la diferenciación neuronal in vivo, dada su organización laminar relativamente simple y altamente conservada. Los fotorreceptores son células muy particulares ya que presentan, al mismo tiempo, características de células neuronales y una polaridad de tipo epitelial. Interesados en entender como obtienen esta organización celular única, estudiamos los estadios iniciales de diferenciación en la retina del pez cebra.

Caracterizamos el proceso de diferenciación temprana, encontrando que las células inicialmente adheridas a la región basal del neuroepitelio se desprenden y el núcleo celular migra rápidamente hacia la superficie apical, mientras que el proceso basal se retrae y desaparece. En el borde apical, los progenitores de fotorreceptores se organizan de inmediato en una monocapa compacta, la capa nuclear externa (CNE). Incluso en esta posición “fija”, los progenitores de fotorreceptores muestran una gran actividad en la superficie celular, incluida la extensión de procesos celulares altamente dinámicos, similares a filopodios, que denominamos “procesos tangenciales” (TPs). Estas proyecciones celulares acompañan gran parte del proceso de diferenciación de los fotorreceptores: desde la translocación apical del soma hasta el comienzo de la génesis del segmento interno. Determinamos que están compuestos principalmente por un núcleo de F-actina: los tratamientos farmacológicos que despolimerizan actina redujeron significativamente su presencia y longitud, sin embargo, fueron insensibles a tratamientos de despolimerización de microtúbulos. A su vez, extendimos el estudio de la diferenciación a condiciones in vitro, utilizando organoides retinianos, encontrando prolongaciones celulares similares a los TPs. Por otro lado, estudiamos la actividad del córtex celular en progenitores de fotorreceptores en otro órgano fotosensible, la glándula pineal. Encontramos una dinámica similar con múltiples prolongaciones celulares durante la diferenciación de estas células, aunque con una diferencia notoria: las proyecciones se extienden tanto desde la región basal como desde la apical de las células. Nuestros resultados resaltan la compleja dinámica de diferenciación de los fotorreceptores tanto en condiciones in vivo como in vitro .

SESIÓN 1 - N° 7

Distribución de proteínas MARCKS y Cadherinas en relación a sus interacciones funcionales en la neurulación

Lucía Veloz (1, 2), Flavio Zolessi (1, 2)

1: Grupo de Biología Celular del Desarrollo Neural, Sección Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

2: Instituto Pasteur Montevideo.

Resumen:

El sistema nervioso central, se forma en vertebrados a partir del tubo neural. Esta estructura transitoria se origina durante el desarrollo embrionario mediante un proceso conocido como neurulación, en el que el ectodermo neural se reorganiza mediante movimientos morfogenéticos, convirtiendo la placa neural en un tubo. Los cambios de forma celular y remodelaciones del tejido que ocurren en este proceso son en gran parte mediadas por el citoesqueleto y sus proteínas reguladoras, entre las que se encuentra la familia de proteínas MARCKS. Con dos miembros en la mayoría de los vertebrados y cuatro en peces teleosteos, esta familia de proteínas desempeña su función a través de interacciones con membranas, actina, unión a calcio calmodulina, entre otras. Nuestro grupo ha demostrado mediante el knock down de estos genes, que son relevantes en la formación del sistema nervioso central. Si bien cada proteína MARCKS presenta un fenotipo característico en ensayos de knock down o mutantes (morfolinos, crispr-cas9), Marcksb y MarcksL1a interactúan funcionalmente durante el desarrollo temprano, así como también lo hace MarcksL1a con el gen *cdh2*, que codifica para la proteína de adhesión N-cadherina.

Este trabajo se centra en el rol de dos proteínas MARCKS de relevancia en la neurulación del pez cebra: MARCKSb y MARCKS-Like 1a. Para profundizar la caracterización de estas dos proteínas, produjimos anticuerpos específicos para detectarlas, y realizamos inmunomarcaciones para estudiar su distribución en la neurulación, utilizando embriones en estadios entre las 15 y 24 hpf. Mediante microscopía confocal encontramos que cada proteína tiene una distribución característica, con MARCKSb posiblemente asociada a la membrana plasmática, mientras que MARCKSL1a se presenta en pequeñas partículas citoplasmáticas enriquecidas hacia la región apical de las células de la quilla neural. También evaluamos cómo se modifica la presencia y la distribución de N-cadherina en embriones deficientes en MARCKSL1a, con el fin de comprender la jerarquía en la interacción de sus genes, usando inmunomarcación.

En conclusión, reforzamos la idea de que MARCKSb y MARCKSL1a presentan cierto grado de división en sus funciones, ya que tienen distintos patrones de distribución subcelular en embriones. Además nos acercamos a comprender mejor la interacción funcional entre MARCKSL1a y N-cadherina, donde MARCKSL1a parece estar participando en la regulación de la proteína de adhesión y no a la inversa.

SESIÓN 1 - N° 8**Impacto de la exposición prenatal al Cannabis vaporizado en sinapsis del hipocampo de ratas in vitro**

Facundo Brizolara (1), Andrea Cairus (1), Nathalia Viturera (1), José Pedro Prieto (2)

1: Laboratorio de Comunicación Sináptica, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

2: Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

Resumen:

El cannabis, derivado del género *Cannabis*, es una de las drogas de uso adulto más consumidas. En el ámbito nacional, se ha detectado un aumento en su consumo, incluyendo en mujeres embarazadas, influenciado por una baja percepción del riesgo. Esto es muy relevante ya que la exposición prenatal al cannabis se ha asociado con alteraciones cognitivas y en el desarrollo neurológico de los niños. El principal compuesto psicoactivo del cannabis, Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), actúa sobre los receptores CB1 del sistema endocannabinoide, clave en el desarrollo neurológico y en procesos fisiológicos.

En modelos animales, se observó que las crías de ratas expuestas prenatalmente a THC muestran menor peso al nacer y déficits en cognición, interacción social y neuroplasticidad. Hay evidencia de que la exposición prenatal a THC puede afectar el desarrollo sináptico. Sin embargo, la mayoría de estudios preclínicos han utilizado otras vías de administración, mientras que la inhalación pulmonar, común entre humanos, ha sido poco explorada.

Este estudio se centra en evaluar los efectos de la exposición prenatal a cannabis vaporizado en la distribución y funcionalidad de sinapsis excitadoras e inhibitoras del hipocampo. Se utilizaron crías neonatas de ratas derivadas de madres expuestas a cannabis vaporizado de forma crónica durante la gestación y se realizaron cultivos disociados de hipocampo los cuales se fijaron a 14 días in vitro.

Mediante técnicas de inmunocitoquímica, se analizó la expresión de CB1 en sinapsis excitadoras e inhibitoras, así como la abundancia y densidad de contactos sinápticos. Además, se analizó el tráfico vesicular a través del marcaje "live" de sinaptotagmina-1 para evaluar el reciclaje de vesículas sinápticas.

Los resultados revelaron una disminución en la expresión de CB1 en sinapsis excitadoras e inhibitoras. Por otra parte, se observó un aumento en el reciclaje de las vesículas sinápticas y alteraciones tanto en la abundancia como en la densidad de contactos excitadores e inhibidores. Estos cambios sugieren que la exposición prenatal al cannabis vaporizado es suficiente para promover alteraciones en la proporción y funcionalidad de las sinapsis, lo que podría impactar directamente la fuerza sináptica de los circuitos implicados. Este estudio aporta importantes implicaciones para comprender los riesgos del consumo durante la gestación de cannabis y sus efectos en la funcionalidad del sistema nervioso.

SESIÓN 1 - N° 9

Caracterización cronobiológica de jóvenes con síntomas depresivos

Valentina Paz (1, 2), Amparo Martínez (1), Cecilia Casaravilla (3, 4), Bettina Tassino (2, 5), Ana Silva (2, 6)

1: Instituto de Psicología Clínica, Facultad de Psicología, Universidad de la República.

2: Grupo Cronobiología, Comisión Sectorial de Investigación Científica, Universidad de la República.

3: Cátedra de Inmunología, Instituto de Higiene, Universidad de la República.

4: Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

5: Sección Etología, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

6: Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

Resumen:

El sistema circadiano regula los ritmos endógenos de diversas funciones corporales y su desincronización se ha vinculado con la depresión. Sin embargo, no se ha determinado con precisión cómo las disrupciones circadianas y del sueño se relacionan con este trastorno. Este estudio caracterizó los ritmos circadianos y el sueño en dos grupos de jóvenes uruguayos (mediana de edad: $25,00 \pm 5,93$) en base al puntaje obtenido en el Inventario de depresión de Beck (BDI), un grupo con síntomas depresivos ($n=22$, $BDI \geq 14$) y un grupo sin síntomas depresivos ($n=29$, <14). Se utilizaron escalas de autoreporte y actigrafía durante 10 días antes de una evaluación que incluyó el registro de temperatura corporal y la recolección de muestras para la determinación de melatonina y cortisol. En relación a los patrones de sueño, el grupo con síntomas depresivos reportó menor duración ($p=0,03$), peor calidad ($p<0,001$) y mayores síntomas de insomnio ($p<0,001$) que el grupo sin síntomas depresivos. A su vez, en el grupo con síntomas depresivos se evidenció una fase circadiana más tardía en base a las preferencias circadianas ($p=0,006$), el cronotipo ($p=0,01$), la acrofase ($p=0,01$) y el punto medio de las 10 horas de más actividad ($p=0,05$), pero no en base al inicio de la secreción de melatonina ($p=0,50$), en comparación al grupo sin síntomas depresivos. Respecto al ciclo de actividad-reposo, el grupo con síntomas depresivos mostró mayor actividad en las 5 horas menos activas ($p=0,03$) y menor robustez del ritmo ($p=0,009$) en relación al grupo sin síntomas depresivos. Por último, en el grupo con síntomas depresivos se registró una mayor temperatura corporal máxima de 03:00 a 05:00 h ($p=0,04$) y menores niveles de cortisol total ($p=0,04$) en comparación al grupo sin síntomas depresivos. Estos resultados ofrecen mayor comprensión del vínculo entre los ritmos circadianos, el sueño y la depresión, lo que podría mejorar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento.

SESIÓN 1 - N° 10**Estacionalidad en los mecanismos hormonales de la agresión en machos y hembras de *Gymnotus omarorum***

Guillermo Valiño (1), Cecilia Jalabert (1), Joaquina Farias (2), José Sotelo (3, 4), Kiran Soma (5, 6), Laura Quintana (1)

1: *Laboratorio de Neurofisiología Celular y Molecular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay. wallyvali@gmail.com.*

2: *Espacio de Biología Vegetal del Noreste, CENUR Noreste, sede Centro Universitario de Tacuarembó, Uruguay*

3: *Departamento de Genómica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay.*

4: *Departamento de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.*

5: *Department of Psychology, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada.*

6: *Djavad Mowafaghian Centre for Brain Health, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada*

Resumen:

Los esteroides sexuales son hormonas clave en la modulación del comportamiento agresivo. Sin embargo, dado que la mayoría de los estudios se han centrado principalmente en especies en las que sólo los machos reproductores expresan agresión, se puede lograr una mejor comprensión de los mecanismos hormonales subyacentes a este comportamiento incorporando modelos que muestren agresión no vinculada a la reproducción y también agresión en hembras. El pez eléctrico, *Gymnotus omarorum*, es un reproductor estacional que expresa agresión durante todo el año en ambos sexos. Estudios previos utilizando inhibidores de la síntesis de estrógenos han demostrado que la agresión fuera del período reproductivo depende de los estrógenos en ambos sexos. La agresión durante el período reproductivo en *G. omarorum* no ha sido estudiada. Para suplir esta carencia, llevamos a cabo encuentros agresivos durante el período reproductivo en ambos sexos con y sin tratamiento farmacológico. Las diadas fueron tratadas con un bloqueador de la síntesis de estrógenos 30 minutos antes de la interacción. Demostramos que los estrógenos están involucrados en la motivación de las hembras para pelear y en la agresión post-resolución en los machos. Además, analizamos la expresión de 3 genes relacionados con esteroides en 3 áreas del cerebro social y los niveles circulantes de esteroides en los mismos individuos dentro y fuera del período reproductivo. En ambos sexos, durante el período no reproductivo, los niveles de aromatasa cerebral son más altos y los andrógenos circulantes son detectables, mientras que los estrógenos circulantes son indetectables. Proponemos que, durante la agresión no reproductiva, los estrógenos se sintetizan localmente en el cerebro a partir de andrógenos periféricos. Por otro lado, durante el período reproductivo, la aromatasa cerebral es detectable en ambos sexos y las hembras presentan altos niveles de estrógenos circulantes, los cuales podrían modular su comportamiento agresivo. En los machos, por otra parte, podrían estar involucrados otros mecanismos. En resumen, los resultados muestran que los estrógenos están involucrados en la agresión durante todo el año. Durante el período no reproductivo, en ambos sexos, los estrógenos son de origen cerebral, probablemente a partir de precursores androgénicos circulantes. Mientras que, durante el período reproductivo, hay dimorfismo sexual tanto en la fuente como en los efectos de los estrógenos sobre la agresión.

SESIÓN 1 - Nº 11**Traducción Local Axonal: Distribución y Cuantificación de ARNm, Proteínas Ribosomales y sitios de neosíntesis proteica.**

Joaquin Garat (1), Andrés Di Paolo (2), Carolina Oliveira-Rizzo (2), Soledad Marton (3), Patricia Cassina (3), Pablo Smircich (4), José Sotelo-Silveira (1)

1: Departamento de Genómica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Ministerio de Educación y Cultura.

2: Plataforma de Microscopía Confocal y Epifluorescencia, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Ministerio de Educación y Cultura.

3: Departamento de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

4: Departamento de Genómica, Laboratorio de Bioinformática, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Ministerio de Educación y Cultura.

Resumen:

Aunque la síntesis local de proteínas en axones es ampliamente aceptada, este proceso aún no está completamente caracterizado, y gran parte de la evidencia proviene de estudios en cultivos celulares, que no capturan por completo el entorno axonal. Nos propusimos contribuir al conocimiento de este proceso mediante el análisis de la distribución de componentes moleculares clave (ARNm, ribosomas y péptidos nacientes) utilizando técnicas innovadoras de microscopía. Estudiamos la localización de ARNm mediante FISH de molécula única, evaluando tanto la distribución global de ARNm como específicamente los ARNm codificantes de proteínas ribosomales, y confirmamos su presencia en axones in vitro e in vivo. En axones de nervio ciático de rata, observamos un aumento significativo del ARNm codificante para la proteína ribosomal Rpl26 en ratas neonatas en comparación con axones de ratas adultas. Por otro lado, evaluamos la presencia de ribosomas ensamblados mediante análisis de co-localización de proteínas ribosomales de la subunidad mayor y menor (Rpl21 y Rps17) en preparados de microdissección axoplasma de nervios ventrales de rata, utilizando microscopía de superresolución STED. Interesantemente, la mayor parte de la señal no mostró co-localización para ambas proteínas, lo que sugiere una alta abundancia de proteínas ribosomales libres o de subunidades ribosomales libres. Utilizando la misma estrategia, pero con microscopía confocal, cuantificamos la abundancia y co-localización de estas proteínas ribosomales en axoplasmas de ratas SOD1G93A (modelo de ELA). En estos experimentos, detectamos un aumento significativo de la proteína ribosomal Rpl21, pero no de Rps17, en el modelo de ELA en comparación con ratas wild type. Además, confirmamos la neosíntesis de proteínas ribosomales y neurofilamentos en axones mediante puromilación seguida de un ensayo de ligación por proximidad conocido como Puro-PLA. Finalmente, utilizando protocolos de DNA-PAINT y el microscopio de superresolución estocástica montado por nuestro equipo en el IIBCE, detectamos estructuras similares a lo esperado para polisomas en axones mielínicos, observando proteínas ribosomales con resoluciones superiores a 40 nm. En resumen, nuestros resultados revelan la distribución y abundancia de componentes clave de la maquinaria de traducción en axón, y cómo éstos pueden variar en diferentes condiciones.

SESIÓN 1 - N° 12

Efecto de la cafeína en la consolidación de la memoria de reconocimiento facial: Resultados preliminares.

Candela S. Leon (1,2), Agustina L. Lo Celso (1), Luis I. Brusco (3) & Cecilia Forcato (1)

1: Laboratorio de Sueño y Memoria, Departamento de Ciencias de la Vida, Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA), Buenos Aires, Argentina.

2: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.

3: Centro de Neuropsiquiatría y Neurología de la Conducta-CENECON, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Resumen:

Numerosos estudios han observado un efecto facilitador de la cafeína consumida previa al aprendizaje y con testeo inmediato, pero no han observado efectos beneficiosos en la memoria de largo término. Sin embargo, estos estudios se han centrado principalmente en administrar cafeína previo a la codificación de la información, y no se ha distinguido apropiadamente si este efecto mejorador actúa en el aprendizaje o en el almacenamiento de estas memorias. Un estudio evaluó el efecto de la cafeína en la consolidación de la memoria de reconocimiento de objetos y demostró que esta sustancia podría mejorar la discriminación entre objetos ya vistos y objetos parecidos. Así, dado el efecto de la cafeína en procesos de discriminación y su alto consumo en la sociedad, es importante analizar su efecto en la capacidad de discriminación de rostros. Esto cobra relevancia en el ámbito judicial, donde muchas decisiones se toman utilizando las elecciones de los testigos en las ruedas de reconocimiento.

Para evaluar esto, se llevó a cabo un estudio aleatorizado y doble ciego. El primer día, los participantes vieron una ronda de 10 caras, dos veces cada una, y luego recibieron 200 mg de cafeína (equivalente a una taza grande de café) o placebo. 24 horas después de la sesión de aprendizaje, evaluamos el desempeño de los participantes en el reconocimiento facial. Cada cara fue testada mediante un conjunto de 6 imágenes. Evaluamos la memoria de reconocimiento mediante la condición de cara presente (cara correcta + 5 parecidas) y cara ausente (6 caras parecidas).

No encontramos al momento diferencias significativas entre los grupos que consumieron cafeína y placebo en las diferentes condiciones. Estudios anteriores que usaron protocolos similares observaron diferencias en el rechazo correcto en presencia de objetos nuevos pero parecidos a los codificados. Sin embargo, una réplica de este estudio propuso que en realidad el grupo placebo rindió peor porque estaban bajo abstinencia de cafeína. Probablemente en nuestro estudio no se observan diferencias debido al bajo N o a que la dosis de cafeína utilizada no tiene un efecto en la consolidación de este tipo de estímulos. Pero es necesario aumentar el tamaño de la muestra para plantear conclusiones adecuadas.

SESIÓN 1 - N° 13**Plasticidad sináptica eléctrica dependiente de actividad: mecanismos de inducción y metamodulación por endocannabinoides.**

Verónica Bassaiztegui (1), Sebastián Curti (1)

1: Facultad de Medicina, Universidad de la República

Resumen:

Las sinapsis eléctricas constituyen una forma de comunicación intercelular basada en el flujo de corriente eléctrica entre dos neuronas a través de uniones gap. Al igual que las sinapsis químicas, éstas exhiben procesos de modulación y plasticidad capaces de modificar la dinámica de los circuitos neurales. En nuestro laboratorio abordamos el estudio de estos aspectos empleando al Núcleo Mesencefálico del Trigémino (NMT) de roedores como modelo experimental. El mismo es una estructura del tronco encefálico que contiene neuronas aferentes primarias que brindan información propioceptiva mandibular para el control de los movimientos orofaciales. Trabajos previos de nuestro laboratorio mostraron que estas neuronas se encuentran acopladas eléctricamente y que protocolos de actividad, inspirados en registros en animales despiertos en el contexto de conductas alimenticias, son capaces de modificar la conductancia de los contactos intercelulares. Esta plasticidad depende tanto del aumento de Ca^{2+} intracelular como de la activación de canales HCN, y es modulada por aplicación de AM251 (agonista inverso de receptores para endocannabinoides, CB1R), presentándose este último como un fenómeno de metaplasticidad. En este trabajo, empleando en forma combinada técnicas de patch clamp, farmacología y fluorimetría, caracterizamos las conductancias de membrana de Ca^{2+} de las neuronas del NMT involucradas en esta plasticidad. Nuestros resultados muestran que estas neuronas expresan diversos tipos de conductancias de Ca^{2+} (ICa), siendo la principal la de tipo L (ICaL), la cual representa un 70% de la ICa total. Sorprendentemente, también encontramos que los canales tipo HCN contribuyen en forma significativa al aumento del Ca^{2+} intracelular. En relación a la metamodulación por endocannabinoides, descartamos la participación de la ICa. Por otra parte, encontramos que la aplicación de AM251 previene la deriva espontánea en sentido negativo de la dependencia de voltaje de los canales HCN. Esto sugiere la existencia de un nivel basal de la activación de los CB1R, y que el bloqueo de estos receptores regula la plasticidad de las sinapsis eléctricas mediante el incremento de la disponibilidad de la corriente mediada por canales HCN.

SESIÓN 1 - N° 14**Rol de las Conexinas 26 y 43 en la proliferación y acople de células endimarias en ratones neonatos**

María Constanza Silvera (1), Milagros Benítez Verdier (1), María Victoria Falco (1), María Gabriela Fabbiani (1), Daniel Prieto (1), Federico F. Trigo (1), Raúl R. Russo (1)

1: *Departamento de Neurofisiología Celular y Molecular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay.*

Resumen:

Las lesiones en la médula espinal (ME) resultan un desafío en mamíferos debido a su limitada capacidad de reparación. En animales adultos, el epéndimo de la ME es un nicho latente de células madre que se reactiva tras una lesión. Por el contrario, en ratones neonatos el epéndimo es un nicho activo en el cual las células endimarias (CE) están acopladas por uniones gap. En esta etapa las conexinas (Cx) 26 y 43 muestran alta expresión. En ratones adultos la expresión de Cx26 es casi nula, pero la de Cx43 se mantiene constante. Tras una lesión, aumentan el acople y la expresión de Cx26, posiblemente imitando lo que ocurre durante el desarrollo postnatal.

El objetivo de este trabajo es estudiar el rol de la Cx26 y Cx43 en la proliferación de las CE y el acople via "gap junctions" durante el desarrollo postnatal temprano. Para ello, empleamos ratones transgénicos floxeados (fl) para Cx26 o Cx43 cruzados con ratones FoxJ1CreER-tdTomato. El promotor FoxJ1 controla la expresión de la recombinasa CreER en células ciliadas lo que resulta en la expresión de tdTomato y el silenciamiento de la Cx seleccionada selectivamente en las CE. Para inducir la recombinación, inyectamos tamoxifeno 5 días antes. Para los ensayos de proliferación, realizamos dos inyecciones de EdU espaciadas por 4 h. Posteriormente, disecamos la ME y generamos cortes seriados sobre los que revelamos el EdU. Adquirimos imágenes utilizando microscopía confocal y cuantificamos núcleos EdU positivos de células tdT+ en los tres genotipos mencionados. Para registrar el acople de las CE, utilizamos la técnica de "patch clamp" en rodajas de ME. Obtuvimos registros de corriente frente a distintos pulsos de voltaje en el rango de -60 a +50 mV y construimos curvas I/V. A partir de estos datos extrajimos los valores de conductancia y resistencia de cada célula y comparamos el acople para los tres genotipos. La solución de registro contenía biocitina, que utilizamos para visualizar las CE acopladas con microscopía confocal.

Los resultados preliminares indican que la proliferación de las CE en neonatos Cx26fl/fl está reducida respecto a los ratones control, y no muestran diferencias en el acople. En cambio, en ratones neonatos Cx43fl/fl la proliferación de las CE es nula y están menos acopladas que en el control. Estos datos sugieren que la Cx43 es la principal responsable del acople via "gap junctions" pero ambas Cx son necesarias para mantener el epéndimo como un nicho de células progenitoras activo.

SESIÓN 1 - N° 15

Evaluación de los efectos de Psilocina en neuroprotección y neuroplasticidad

Juana Narbondo (1), Carolina Echeverry (1), Bruno González (2), Ignacio Carrera(2), Giselle Prunell (1), Mariana Pazos (1)

1: *Laboratorio de Mecanismos de Neurodegeneración y Neuroprotección, Departamento de Neurobiología y Neuropatología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay.*

2: *Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Montevideo, Uruguay.*

Resumen:

En los últimos años ha habido un creciente interés científico en estudiar las propiedades potencialmente beneficiosas de compuestos psicodélicos para promover la salud cerebral. Un ejemplo de esto es la psilocina, el metabolito activo de la psilocibina, el componente psicodélico de una amplia variedad de hongos. [1] Reportes anecdóticos e investigaciones clínicas sugieren propiedades antidepresivas y antiadictivas de psilocibina en humanos. [2] Si bien los mecanismos que median estos efectos aún están siendo dilucidados, se han asociado a su capacidad de promover la neuroplasticidad en cultivos de corteza e in vivo en corteza e hipocampo de ratas. [3], [4] El efecto neuroplástico de psilocina en otros tipos celulares, así como su acción neuroprotectora, aún se desconocen.

En este estudio, nuestro objetivo fue evaluar los efectos antioxidantes, neuroprotectores y neuroplásticos de psilocina. Hemos encontrado que psilocina presenta actividad antioxidante en el ensayo colorimétrico ABTS*. Además, evaluamos su posible efecto neuroprotector contra el daño mitocondrial causado por rotenona en cultivos primarios de células granulares de cerebelo y en células PC12, ambos modelos ampliamente utilizados para estudiar neuroprotección. Para ello realizamos tratamientos con distintas concentraciones de psilocina y luego de una hora agregamos rotenona 40 nM. Luego de 24 h evaluamos la viabilidad celular mediante ensayo de MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide). Dado que observamos un aumento en la señal de MTT en ambos tipos celulares con psilocina sola (sin toxina), mediante este ensayo no podemos concluir si existe un efecto neuroprotector. Por otro lado, encontramos que psilocina promueve la neuritogénesis en células PC12. Más específicamente, células tratadas con psilocina 0,1; 1; 5 y 10 μ M mostraron un porcentaje de células que desarrollaron neuritas aproximadamente 5 veces más alto que el control negativo (vehículo).

Actualmente, estamos trabajando en la determinación de los mecanismos implicados en la neuritogénesis mediada por psilocina en células PC12 y en la caracterización del efecto observado en el ensayo de MTT en ambos tipos celulares.

Estos resultados aportan información novedosa sobre los posibles mecanismos mediante los cuales psilocina ejerce sus efectos beneficiosos.

[1] DOI: 10.1021/acschemneuro.8b00186.

[2] DOI: 10.1021/acsmedchemlett.0c00048.

[3] DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.022.

[4] DOI: 10.3389/fpsyt.2021.724606.

SESIÓN 1 - N° 16**Estudio de la respuesta celular temprana de la médula espinal de Austrolebias charrua frente a una lesión mecánica.**

Stephanie Silva Jaureguiberry (1), Inés Berrosteguieta (1,2), Maria Laura Herrera (1,3), Juan Carlos Rosillo (1,4), Anabel Fernandez (1,5)

1: Laboratorio de Neurobiología Comparada, Departamento de Neurociencias Integrativas y Computacionales, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, MEC.

2: Unidad Académica ESFUNO, Facultad de Enfermería, Universidad de la República.

3: Sección Fisiología y Nutrición, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

4: Departamento de Histología y Embriología Facultad de Medicina, Universidad de la República.

5: Laboratorio de Neurociencias Facultad de Ciencias, Universidad de la República

Resumen:

Las lesiones por pinzamiento en la médula espinal convergen en importantes disfunciones, especialmente en los grupos filogenéticos con escasa o nula capacidad regenerativa como los mamíferos. Los peces teleosteos adultos son capaces de responder a estos eventos restaurando sus funciones. Este proceso se encuentra bien descrito en *Danio rerio* e incluye tres fases principales, una inflamatoria temprana, seguida de otra proliferativa y una última de reconexión final. La primera fase abarca 72h post lesión, e incluye infiltración de células sanguíneas, apoptosis y migración de endotelio y microglías al epicentro de la lesión. Uno de los actores que aumenta su expresión durante esta fase es el Sox2, factor de transcripción conservado en vertebrados, cuya expresión se vincula con progenitores del sistema nervioso. La especie *Austrolebias charrua*, presentan una capacidad proliferativa y neurogénica cerebral de mayor actividad respecto a *D. rerio*. En trabajos previos este grupo ha descrito la histoarquitectura, así como la capacidad proliferativa de la médula espinal de *A. charrua* en condiciones normales. Considerando estos antecedentes se propone evaluar si la capacidad plástica observada en el cerebro se refleja en la médula. Como objetivo se planteó estudiar la respuesta celular temprana en peces adultos frente a una lesión medular, evaluando la proliferación celular, la presencia de microglía y de progenitores Sox2+ como indicadores de los eventos principales en esta etapa. Para ello se comparó un grupo con pinzamiento medular a nivel de la aleta dorsal (n=5), con otro designado sham (n=5). Luego de 48h de la operación todos los especímenes fueron inyectados con el marcador de proliferación celular 5-etinil-2'-desoxiuridina (EdU) y 24h después se perfundieron intracardiamente. El revelado del EdU se combinó con un marcador de microglía (Iba1) y de progenitores (Sox2). Resultados preliminares mostraron una proliferación celular aumentada en los peces lesionados con respecto a los sham, así como una mayor expresión de Iba1 y Sox2. Esto indicaría una gran conservación en los mecanismos iniciales de reparación con *D. rerio*. Sin embargo, la activación de la proliferación cercana a la lesión se muestra más temprana que la descrita en ese modelo. Este estudio ofrece un primer acercamiento para entender los mecanismos reparativos tempranos ante una lesión medular en esta especie y se presenta como inicio de un análisis comparativo entre especies de teleosteos.

SESIÓN 1 - N° 17**Efecto de la exposición repetida a estradiol en el comportamiento sexual de ratas hembras adolescentes**

Manuela Rangel Luzardo (1), Gabriela Bedo (2), y Daniella Agrati (1)

1: Sección Fisiología y Nutrición, Facultad de Ciencias, Universidad de la República

2: Sección Genética Evolutiva, Facultad de Ciencias, Universidad de la República

Resumen:

La rata hembra comienza a exhibir ciclicidad ovárica y comportamiento sexual durante la adolescencia media, sin embargo su motivación sexual y la magnitud de la lordosis aún son bajas en comparación con la adolescencia tardía. A su vez, las hembras en adolescencia media presentan menores niveles del ARNm del receptor de progesterona (PR) en el área preóptica media (APOm), clave para la regulación del comportamiento sexual. La exposición repetida a estradiol que ocurre desde la adolescencia media a la adolescencia tardía puede aumentar la sensibilidad del circuito neural sexual a la acción de los esteroides ováricos. En base a esta evidencia, hipotetizamos que la exposición repetida a estradiol incrementa el comportamiento sexual y la expresión de PR en el APOm de hembras en adolescencia media. Para probar esto expusimos a hembras pos-apertura vaginal a dosis repetidas de benzoato de estradiol (EB): 0,0 (aceite, n=8), 0,5µg (n=8), 1µg (n=10) y 2µg (n=6) durante 3 días. Evaluamos si las hembras retomaban su ciclicidad ovárica durante la adolescencia media, y comparamos su motivación en una prueba de preferencia macho vs hembra y su receptividad sexual (número y magnitud de lordosis en respuesta a la monta) durante el proestro tardío. Observamos que 100% de las hembras tratadas con 0,0 y 0,5µg de EB retomaron su ciclicidad ovárica, mientras que únicamente 60% de las tratadas con EB 1µg y 16,6% de las tratadas con EB 2µg lo hicieron. Los grupos de hembras sexualmente activas exhibieron mayor tiempo en el compartimiento del macho respecto al de la hembra, sin embargo el índice de preferencia sexual (tiempo en macho/ tiempo en macho + hembra) fue mayor en el grupo tratado con EB 1µg. En este momento estamos analizando la receptividad sexual de las hembras y los niveles de ARNm de PR en APOm. Los resultados obtenidos hasta la fecha indican que un tratamiento repetido con EB 1µg durante la pubertad, aumenta la motivación sexual de las ratas hembras durante la adolescencia media, apoyando un papel del estradiol en la maduración sexual.

Financiación: Proyecto FCE_1_2023_1_176322, SBN-ANII y PEDECIBA

SESIÓN 1 - N° 18

La inducción por luz de la expresión de Arc como herramienta para estudiar la plasticidad de dominancia ocular en la corteza visual

Eugenia Calero (1), Alejo Acuña (1), Francesco M. Rossi (1)

1: Laboratorio de Neurociencias "Unidad de Neuroplasticidad", Facultad de Ciencias, UdelaR.

Resumen:

La corteza visual (CV) es un modelo clásico para el estudio de la plasticidad dependiente de la experiencia. Se ha demostrado que la modulación de la visión induce dramáticas alteraciones en la CV cuando realizada durante fases precoces del desarrollo postnatal, el periodo crítico de plasticidad, pero induce pocas o ningunas alteraciones cuando realizada en adultos. Esta capacidad de adaptación al entorno se define plasticidad de dominancia ocular (PDO).

Para estudiar la PDO clásicamente se utiliza la electrofisiología o la imagenología in vivo. Una alternativa complementaria se basa en estudiar la inducción por luz de la expresión del RNAm del gen Arc por hibridación in situ. Se ha demostrado que la modificación de la extensión medio-lateral de la expresión de Arc en la CV ipsilateral al ojo estimulado es un índice de plasticidad.

En nuestro Laboratorio estamos realizando la puesta a punto de esta metodología. Utilizamos el vector pbluescript II SK (-) con el inserto correspondiente al gen Rat Arc (NM_019361). Preparamos un molde de ADN de Arc por PCR con primers específicos T7 y T3 (Macrogen). Para producir la sonda sentido o anti-sentido, realizamos la transcripción en presencia de una RNA polimerasa T7 o T3 y del Dig RNA Labelling Mix (Roche) que contiene UTP marcado con digoxigenina. Para detectar la sonda utilizamos un anticuerpo anti-DIG-HRP, que reacciona con la tiramida-FITC produciendo una señal fluorescente.

Inicialmente realizamos una hibridación in situ sobre cortes cerebrales de animales adultos y logramos obtener una señal clara y fuerte en las capas 2-4 y 6 de la CV. Luego realizamos un experimento en animales jóvenes enucleados de un ojo, mantenidos en oscuridad o/n (para reducir la señal intrínseca de Arc), y expuestos a luz (para activar la vía de un solo ojo), y observamos una señal fuerte en la CV correspondiente al ojo estimulado, mientras que observamos una señal muy tenue en animales no estimulados con luz.

Finalmente utilizamos animales privados de la visión monocularmente durante 3 días y observamos una extensión medio-lateral de la señal de Arc mayor que en animales de control, confirmando que logramos utilizar esta aproximación para detectar la plasticidad de dominancia ocular. Planificamos aplicar esta metodología a los proyectos actuales del Laboratorio cuyo objetivo es verificar si determinados tratamientos (ibogaína o un modulador de la actividad de la cofilina 1) restauran altos niveles de PDO en la CV de animales adultos.

SESIÓN 1 - N° 19**La modulación de la cofilina 1 induce la plasticidad juvenil en la corteza visual de animales adultos**

Emilia Hayek (1), Agustina Dapuetto (2), Bruno Pannunzio (3), Alejo Acuña (1), Francesco M. Rossi (1)

1: Laboratorio de Neurociencias "Unidad de Neuroplasticidad", Facultad de Ciencias, Udelar.

2: Laboratorio de Mecanismos de Neurodegeneración y Neuroprotección, IIBCE.

3: Departamento de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Udelar / Laboratorio de Neuroinflamación y Terapia Génica del Institut Pasteur de Montevideo.

Resumen:

La cofilina 1 es una proteína despolimerizante de la actina importante en el control de la morfología de las espinas dendríticas, tráfico de receptores y la plasticidad sináptica. Recientemente identificamos a la cofilina 1 como un candidato potencial al control de la plasticidad en la corteza visual (CV) del ratón. Aquí analizamos los efectos de la modulación de la actividad de la cofilina 1 en los procesos de plasticidad estructural y funcional.

Como parámetro de plasticidad funcional medimos, a través del test conductual optomotor, la resolución espacial a distintas frecuencias de estímulo, indicativa de la agudeza visual. Como parámetro de plasticidad estructural medimos la densidad de espinas dendríticas en las neuronas piramidales de las capas 2-3 y 5 de la CV de cerebros teñidos con la tinción de Golgi analizando imágenes obtenidas a 40x con el software Fiji. La modulación de la actividad de la cofilina 1 se realizó en animales adultos (AD, P58) mediante la administración intravenosa aguda del péptido fosfocofilina (PCOF, 15 pmol/g) o un péptido control (TAT, 15 pmol/g). La privación monocular (PM) se realizó un día después del tratamiento con péptidos mediante sutura de los párpados del ojo derecho por tres días (AD, P59-P62).

Demostramos que la PM reduce la agudeza visual en el ojo privado vs. el ojo control en ratones adultos tratados con el péptido de aproximadamente un 31% (control: $0,38 \pm 0,01$ vs. privado: $0,27 \pm 0,01$, $n = 8$ ratones, $p < 0,05$), mientras que no se observaron efectos en ratones adultos privados de visión y tratados con el péptido de control TAT (control: $0,39 \pm 0,01$ vs. privado: $0,39 \pm 0,01$, $n = 6$ ratones, $p = 0,8$).

Finalmente, analizamos si la modulación de la actividad de la cofilina afecta los procesos de plasticidad estructural en ratones adultos. Encontramos que la PM reduce la densidad de las espinas dendríticas en la CV contralateral vs. ipsilateral en ratones tratados con el péptido PCOF de aproximadamente un 40% (contral.: $49,6 \pm 3,5$ $n = 26$ neuronas vs. ipsilateral: $83,9 \pm 8,7$ $n = 20$ neuronas, $n = 7$ animales, $p < 0,05$), pero no en ratones adultos tratados con el péptido control (contral.: $82,3 \pm 5,0$ $n = 23$ neuronas vs. ípsil.: $76,5 \pm 3,5$ $n = 28$ neuronas, $n = 6$ animales, $p = 0,9$).

Estos datos indican que la cofilina 1 es un actor relevante en el control de la plasticidad dependiente de la experiencia en la corteza visual del ratón y que su modulación favorece la restauración de altos niveles de plasticidad estructural y funcional en las etapas adultas.

SESIÓN 1 - N° 20**Localización de la corriente IH y su contribución a la integración de entradas sinápticas GABAérgicas en interneuronas inhibitoras del cerebelo**

Guillermo Rodríguez, Sebastián Curti, Federico Trigo

1: Laboratorio de Neurofisiología Celular, Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina UdelaR.
2: Laboratorio de Neurofisiología Celular, Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina UdelaR.
3: Departamento de Neurofisiología Celular y Molecular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable.

Resumen:

Localización de la conductancia activada por hiperpolarización (IH) y su contribución a la integración de entradas sinápticas GABAérgicas en interneuronas inhibitoras del cerebelo. En los circuitos neuronales el flujo de información depende de la comunicación entre las neuronas, fundamentalmente en base a dos modalidades de transmisión sináptica, química y eléctrica, y de la interacción de estas con las propiedades electrofisiológicas intrínsecas neuronales. Mientras que este aspecto está vastamente estudiado en el contexto de la transmisión sináptica excitadora, existe mucha menos información en relación a la integración de señales hiperpolarizadoras y particularmente cómo este proceso es influenciado por conductancias de membrana dependientes del voltaje. En esta etapa nos proponemos caracterizar la contribución de la corriente catiónica activada por hiperpolarización (IH) a la integración de entradas sinápticas GABAérgicas empleando como modelo a las interneuronas inhibitoras de la capa molecular del cerebelo. Estas neuronas se encuentran interconectadas tanto mediante sinapsis eléctricas como mediante contactos de tipo químicos inhibitorios, y evidencias previas indican que estas neuronas expresan la corriente IH. Mediante registros de patch clamp del soma neuronal en combinación con la inyección de trazadores intracelulares, obtuvimos resultados que sugieren que la corriente IH se expresa en el axón de estas neuronas. Estos hallazgos son consistentes con registros de parches escindidos de membrana (configuración O/O) de los distintos compartimientos celulares, así como experimentos de ablación del axón. Estos resultados sugieren que conductancias de la membrana axonal son capaces de contribuir en forma significativa a las propiedades electrofisiológicas del soma y las dendritas, y posiblemente a la integración de entradas sinápticas GABAérgicas. Cabe destacar que estas neuronas modulan la descarga de las células de Purkinje y por ende la salida de los núcleos profundos del cerebelo, que a su vez modulan los comandos descendentes motores a los efectos de ejercer ajustes sobre el desempeño de los actos motores. De esta manera, la dinámica de los circuitos cerebelosos está en la base de importantes procesos de aprendizaje motor.

SESIÓN 1 - N° 21

Estudio y caracterización electrofisiológica de los receptores ionotrópicos Ir21a, Ir25a e Ir93a en *Drosophila melanogaster*.

Catalina Troncone (1), Nicolás Arriondo (1), Victoria Basedas (1), Milagros Benitez (1), Carolina Abreu (1), Gonzalo Budelli (1,2)

1: Facultad de Medicina

2: Unidad Académica de Biofísica

Resumen:

Muchos animales cuentan con sistemas termosensoriales para evitar temperaturas extremas, y también para hallar temperaturas óptimas. Estos sistemas son utilizados por insectos vectores de enfermedades para localizar a sus presas, como los mosquitos, responsables de más de 700.000 muertes por año. El estudio de sistemas sensoriales en insectos puede dar pistas para combatir estos vectores, así como el avance en el desarrollo de técnicas disuasorias para la contención de hematófagos. En este proyecto, se utilizó el modelo experimental *Drosophila melanogaster* para estudiar neuronas termosensibles, que expresan los receptores ionotrópicos Ir21a, Ir25a e Ir93a.

Se desarrolló un preparado para realizar registros electrofisiológicos de neuronas termosensibles frente a cambios de temperatura, para así determinar las propiedades biofísicas de los termorreceptores. Se cuenta con líneas de mosca de la fruta que permiten la expresión de GFP (proteína fluorescente verde) en las células que expresan estos receptores. De esta forma, se estudiaron los patrones de expresión de receptores, tanto en larva como en adulto, utilizando microscopía de fluorescencia y confocal. Utilizando la misma herramienta genética (sistema de expresión Gal4- UAS), es posible expresar la proteína fluorescente sensible a calcio, GCaMP, para registrar la actividad de estas neuronas. Finalmente, se realizaron predicciones de las estructuras de estos receptores mediante diferentes técnicas *in silico*.

SESIÓN 1 - N° 22

Biodisponibilidad cerebral de Cannabidiol vehiculizado en MCT luego de la administración intranasal en ratas

Federico Sturla (1), Jessika Urbanavicius (2), Marcela Martinez (3), Cecilia Scorza (2), Giselle Prunell (1), Carolina Echeverry (1)

1: *Laboratorio de Mecanismos de Neurodegeneración y Neuroprotección, Departamento de Neurobiología y Neuroprotección, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Ministerio de Educación y Cultura.*

2: *Departamento de Neurofarmacología Experimental, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Ministerio de Educación y Cultura.*

3: *Plataforma de Química Analítica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Ministerio de Educación y Cultura,*

Resumen:

El Cannabidiol (CBD) es un fitocannabinoide no-psicotomimético con un vasto potencial terapéutico y cuya propiedad neuroprotectora ha sido ampliamente reportada en varios modelos de neurodegeneración/neurotoxicidad in vitro e in vivo. Previamente hemos demostrado la capacidad neuroprotectora de CBD en un modelo de neurotoxicidad in vitro inducido por rotenona en cultivo primario de neuronas granulares de cerebelo (1). Dicha propiedad mejoró luego de la preparación de CBD en el vehículo de formulación MCT (medium-chain triglyceride), ya que eliminó la toxicidad del CBD observada a altas concentraciones (2). Dado que la baja biodisponibilidad es uno de los principales problemas que presentan los cannabinoides, hipotetizamos que MCT facilita la llegada de CBD a regiones encefálicas proximales, mediales y posteriores, utilizando una vía de administración intranasal (i.n.) con valor traslacional a nivel clínico. El objetivo de este trabajo fue estudiar la biodisponibilidad cerebral ex vivo de CBD preparado en MCT administrado en forma aguda e i.n a una dosis de 10 mg/30 μ L en ratas. La concentración intracerebral de CBD fue cuantificada en diferentes regiones cerebrales: bulbo olfatorio, corteza frontal, cuerpo estriado, hipocampo, y en cerebelo, luego de los 30, 60 y 90 minutos de su administración. Un correlato de los niveles plasmáticos de CBD fue realizado. Las muestras fueron procesadas mediante una combinación de precipitación proteica y extracción líquido-líquido, usando delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) como estándar interno, y analizadas utilizando cromatografía líquida de alta performance acoplada a un detector de arreglo diodo y espectrometría de masa (UHPLC/DAD-MS).

Los resultados obtenidos mostraron que CBD alcanza concentraciones cerebrales de entre 100 a 400 ng de CBD / mg tejido según la región analizada, con una concentración máxima al tiempo T60. Además, mientras que en el plasma la concentración de CBD disminuye con el tiempo, en las regiones cerebrales estudiadas los niveles de CBD tiene pocas variaciones hasta los 90 minutos. Estos resultados sugieren que la administración intranasal de CBD en AMCT facilita la obtención de concentraciones cerebrales y cerebelares que permitirían potenciales acciones neuroprotectoras.

SESIÓN 1 - N° 23

Análisis morfológico de la plasticidad sináptica y su modulación metabólica en el asta dorsal de la médula espinal de animales con dolor neuropático

Valentina Lagos-Rodríguez (1), Natalia Lago (2), Javier Nogueira (1), Patricia Cassina (1)

1: Facultad de Medicina UDELAR.

2: Instituto Pasteur de Montevideo

Resumen:

La cronificación del dolor implica la sensibilización central, un proceso en el que intervienen la matriz extracelular y las alteraciones en las sinapsis excitatorias e inhibitorias en el asta dorsal de la médula espinal. La degradación de la matriz extracelular afecta la función de las neuronas que procesan el dolor, aumentando las sinapsis glutamatérgicas y disminuyendo las gabaérgicas. Estudios previos indican que el dolor crónico se asocia con una disminución de la función mitocondrial en la médula espinal, y el tratamiento con dicloroacetato puede reducir la reactividad glial y síntomas como alodinia e hiperalgesia.

El objetivo de este estudio fue evaluar si la modulación metabólica mitocondrial influye en la plasticidad sináptica relacionada con la sensibilización central. Para ello, se utilizó un modelo de dolor neuropático en ratones, inducido por constricción crónica del nervio ciático. Los animales recibieron dicloroacetato durante un máximo de 19 días, y se midió la hiperalgesia térmica en las patas ipsi y contralaterales. Después del tratamiento, se sacrificaron grupos de animales a los 3, 7 y 19 días, y se extrajo la médula espinal lumbar para su análisis.

Las técnicas de inmunofluorescencia se emplearon para evaluar la matriz extracelular y los marcadores pre y post sinápticos. A través de microscopía confocal y el software FIJI, se cuantificaron los resultados. La modulación metabólica mediante dicloroacetato no solo revirtió la disminución de la matriz extracelular en los animales lesionados, sino que también aumentó la inmunorreactividad del marcador presináptico inhibitorio. Al mismo tiempo, se observó una reducción en el número y expresión de contactos sinápticos excitatorios en la médula espinal.

En conclusión, la modulación metabólica se presenta como una estrategia potencial para prevenir la plasticidad sináptica asociada al dolor crónico. Estos hallazgos sugieren que esta intervención podría ser una alternativa terapéutica eficaz para abordar el dolor crónico, al mejorar la estructura y función de los circuitos neuronales implicados en el procesamiento del dolor.

SESIÓN 1 - N° 24

Impacto de la proteína DBC1 en la regulación de la memoria y la neurogénesis adulta

Michelle Cuccillo Martínez (1), Andrés Benítez (1,2), Carlos Escande (1), Leonardo Santos (1), Aldo Calliari (1,2)

1: Laboratorio de Patologías del Metabolismo y Envejecimiento, IPMont

2: Departamento de Biociencias, Facultad de Veterinaria (UDELAR)

Resumen:

La proteína DBC1, también denominada CCAR2, es el principal regulador epigenético de SIRT1. Participa además en diferentes funciones como la reparación del daño al DNA, la regulación metabólica y puede desempeñar un rol clave en los procesos de neurogénesis y diferenciación neuronal en el giro dentado del hipocampo de animales adultos. En este trabajo, analizamos cómo la proteína DBC1 puede regular el ciclo celular en el giro dentado y su correlación con aspectos cognitivos tales como la memoria y el aprendizaje. Para eso utilizamos un modelo de ratón donde se eliminó en forma condicional e inducible DBC1 usando el sistema de recombinasa Nestin-Cre/ERT2 y evaluando los cambios comportamentales, mediante el test de reconocimiento de objetos novedosos y el laberinto de Barnes. Entre los resultados obtenidos, observamos que el efecto del tratamiento difiere con la edad. Sorprendentemente, los animales más jóvenes mostraron un mejor desempeño en la prueba de reconocimiento de objetos novedosos, que mide memoria a corto plazo y respuesta a la novedad. En contraste, en los animales adultos, el efecto de la eliminación de DBC1 sobre el giro dentado no generó un efecto detectable.

SESIÓN 1 - N° 25**Cambios en la microbiota intestinal y la sensibilización locomotora en ratas por cocaína volatilizada y administración de una formulación bacteriana**

Sara Fabius (1), Jessika Urbanavicius (1), Sofia Fernández-Ciganda (2,3), Joaquin Lozano (2), Claudia Piccini (2), Pablo Zunino (2), Cecilia Scorza (1)

1: *Departamento de Neurofarmacología Experimental, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay.*

2: *Departamento de Microbiología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay.*

3: *Plataforma de Salud Animal, Microbiología, Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria INIA-La Estanzuela, Montevideo, Uruguay.*

Resumen:

El trastorno por uso de cocaína (CUD) es un desorden crónico caracterizado por la búsqueda y compulsión por la droga y la pérdida de control del consumo. El abordaje terapéutico es limitado y poco eficaz resaltando la necesidad de investigar y proponer nuevas estrategias terapéuticas. Estudios preclínicos muestran que cocaína genera cambios en la composición de la microbiota intestinal (MI) y la depleción de la MI afecta la respuesta comportamental de cocaína. Sin embargo, pocos estudios abordan esta interacción integrando el efecto del pretratamiento con una formulación bacteriana en la respuesta comportamental de cocaína, los cambios asociados a la MI y los mecanismos subyacentes. Ratas Wistar macho adultas recibieron una mezcla de cepas bacterianas (*Lactobacillus johnsonii* ATCC 33200; *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG ATCC 53103; *Limosilactobacillus reuteri* ATCC 23272; 1×10^8 CFU/0.5 ml de c/u) o vehículo (leche) por vía oral durante 28 días. Los últimos 7 días fueron expuestos a cocaína volatilizada (25 mg/día). Se evaluó la actividad locomotora y los comportamientos de ansiedad. Se colectaron fecas para analizar la MI y el contenido de ácidos grasos de cadena corta y citoquinas plasmáticas se determinaron como mecanismos asociados. La cocaína indujo un efecto estimulante (sensibilización locomotora) entre los días 1-5 de exposición, que decayó al día 7. La formulación no atenuó el efecto sensibilizador de cocaína y mantuvo la actividad locomotora elevada en los animales tratados con cocaína, sugiriendo una conexión, aunque opuesta a la esperada. La administración de cepas y exposición a cocaína indujo cambios en la estructura y composición de la MI, mientras que cocaína indujo una disminución del ácido propiónico, sin inducir cambios en las citoquinas evaluadas. Si bien los resultados indican que otras cepas bacterianas deben ser seleccionadas para conseguir el efecto atenuador de los efectos comportamentales inducidos por cocaína volatilizada, nuestros hallazgos colaboran en la comprensión de la condición CUD y su tratamiento.

SESIÓN 1 - N° 26**Exposición prenatal a cocaína: caracterización del patrón de innervación y análisis morfométrico de los vasos sanguíneos del cordón umbilical humano.**

Jimena Fagetti (1), Dayna Sanchez (1), Gaby Martínez (1), Cecilia Scorza (1), Analía Richeri (1)

1: *Departamento de Neurofarmacología Experimental. Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE). Avenida Italia 3318. Montevideo, Uruguay.*

Resumen:

El consumo de drogas de abuso durante el embarazo representa una problemática a nivel mundial. Previamente demostramos que recién nacidos (RN) de un grupo de madres consumidoras de cocaína (MCC) ingresadas en el Hospital de Clínicas, presentaron menor edad gestacional, menor peso y perímetro cefálico al nacer en comparación a RN de madres no consumidoras. Estudiamos el cordón umbilical (CU), un órgano que colabora en mantener el bienestar fetal a través de sus vasos sanguíneos (dos arterias y una vena), e identificamos que un grupo de RNs de MCC tenía sus arterias umbilicales densamente innervadas por fibras simpáticas. La cocaína es una droga simpatomimética, actúa bloqueando el transportador de noradrenalina, que a nivel de la innervación vascular simpática genera vasoconstricción.

Hipotetizamos que el aumento en la innervación simpática de los vasos umbilicales por la exposición prenatal a cocaína, disminuye el diámetro vascular, afectando el flujo sanguíneo y asociándose con las manifestaciones clínicas reportadas en los RN de MCC. El objetivo de este trabajo fue analizar el patrón de la innervación y el diámetro de los vasos sanguíneos a lo largo del CU de RN de MCC y compararlo con los datos clínicos de los RN.

La innervación vascular se analizó por inmunofluorescencia en cortes de CU utilizando anticuerpos: anti-PGP (marcador general de fibras nerviosas) y anti-Tirosina Hidroxilasa (TH, para marcar fibras simpáticas). Se midió el diámetro de los vasos umbilicales en cortes histológicos adyacentes. Los datos clínicos de ambas poblaciones de RN se compararon con los datos de innervación. Las medidas antropométricas (peso, talla y perímetro cefálico) se tomaron del Sistema Informático Perinatal.

Evidenciamos una regionalización de la innervación perivascular del CU, ésta se limita a la región más cercana al RN, innervando principalmente a las arterias umbilicales. En la vena umbilical la innervación en general es limitada y no se evidenciaron fibras simpáticas, ni se encontraron cambios en el diámetro de los vasos umbilicales en los grupos estudiados. Al comparar las medidas antropométricas de los RN con la innervación de sus arterias umbilicales, identificamos una relación inversa entre estas variables. Nuestros resultados podrían colaborar en la identificación de una variable biológica que explique, al menos en parte, las manifestaciones clínicas de los RN de MCC en etapas tempranas.

SESIÓN 1 - N° 28

Uniendo a la comunidad latinoamericana de bioimagen para acelerar el descubrimiento científico a través del acceso a tecnologías de imagen

Andrés Olivera

Latin America Bioimaging, based at Instut Pasteur de Montevideo

Resumen:

Latin America Bioimaging (LABI) reúne a expertos en bioimágenes e investigadores de toda la región para superar las barreras de acceso a infraestructura de investigación y formación especializada. A través de colaboraciones estratégicas, programas de capacitación y trabajo en redes, LABI fortalece el ecosistema regional, impulsando nuevos descubrimientos científicos. Al fomentar una red inclusiva y multidisciplinar, LABI promueve el acceso a tecnologías avanzadas de bioimágenes y la innovación tecnológica, liberando todo el potencial de aplicación biomédica.

SESIÓN 1 - N° 29**Efecto de la administración intranasal de la Hormona Concentradora de Melanina sobre la respuesta neuroendocrina y conductual de estrés**

Valentina Perini (1), Florencia Bai (1), Cecilia Scorza (1), Jessika Urbanavicius (1)

1: *Departamento de Neurofarmacología Experimental, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE)*

Resumen:

El estrés es un factor de riesgo clave para la depresión y los trastornos de ansiedad, dos condiciones altamente comórbidas que constituyen las enfermedades psiquiátricas más prevalentes a nivel mundial. La Hormona Concentradora de Melanina (MCH) es un neuropéptido hipotalámico, implicado en la regulación de la respuesta de estrés y estados emocionales, cuyos mecanismos se encuentran bajo estudio. Hemos demostrado que MCH induce una respuesta tipo-depresiva en el test de nado forzado en ratas luego de su administración aguda y local en el Locus Coeruleus (LC) y los núcleos dorsal y medial del rafe. Mas recientemente, empleando la vía intranasal (i.n.), la cual permite su administración de forma sistémica y no invasiva en el cerebro, evaluamos el efecto de MCH sobre la respuesta de anhedonia en el test de preferencia de sacarosa. Encontramos que luego su administración aguda, MCH i.n. redujo la preferencia de sacarosa, aunque no significativamente, sin embargo, el efecto anhedónico se consolidó con un tratamiento repetido (8 días), restando avanzar en la comprensión de los mecanismos subyacentes. Hipotetizamos que la respuesta anhedónica de MCH se acompaña de la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (respuesta neuroendocrina de estrés) y una respuesta conductual ansiogénica. Así, nos propusimos evaluar el efecto de la administración aguda de MCH i.n. (15 µg/30µl) sobre las conductas de ansiedad en ratas adultas macho en el campo abierto (CA) y laberinto en cruz elevado (LCE) y los niveles plasmáticos de corticosterona mediante ELISA. Observamos que MCH no indujo cambios significativos sobre las conductas de ansiedad evaluadas a los 30 o 60 minutos después de su administración. En concordancia, no evidenciamos alteraciones en los niveles plasmáticos de corticosterona. Tampoco observamos cambios conductuales utilizando una dosis mayor de MCH i.n. (30 µg/30µl). Para determinar el alcance de MCH i.n. en el cerebro administramos MCH conjugada con el fluoróforo rodamina. Confirmamos que MCH llega al cerebro y que se distribuye de manera amplia ya que detectamos señal rodamina positiva en regiones anteriores como la corteza prefrontal y bulbo olfatorio, entre otras, hasta regiones posteriores como los núcleos del rafe o LC. Resta aún dilucidar el efecto de MCH i.n. luego del tratamiento repetido. Nuestros hallazgos contribuirán a la comprensión del papel de MCH en la regulación de estados emocionales.

Sesión de pósters 2

SESIÓN 2 - N° 1

Seventy years of Uruguayan insect neuroscience: advancing understanding through innovation and collaboration

María Constanza Silvera (1), Daniel Prieto (1)

1: *Departamento de Neurofisiología Celular y Molecular. Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay.*

Resumen:

Insect research has made vital contributions to neuroscience, addressing fundamental questions. Uruguay has played a pivotal role in this field, driving key discoveries in neuronal plasticity, circadian rhythms, and molecular neurodevelopment.

Uruguayan researchers have investigated synaptic activity-induced changes in developmental proteins at the neuromuscular junction and explored age-related morphological changes in motor terminals influenced by circadian rhythms. Collaborative efforts have also enhanced our understanding of olfactory glomeruli, revealing synaptic spinules and intricate microcircuitry through advanced microscopy techniques. Molecular studies have provided new insights into the temporal expression patterns of synaptic genes during neurodevelopment. Furthermore, research into hypoxic development in the optic lobe has unveiled the oxygen-mediated regulation of brain size via atypical soluble guanylyl cyclases. Additionally, Uruguayan scientists have started elucidating possible mechanisms of reversible neurodegeneration in mutants and emphasized the utility of *Drosophila melanogaster* as a model for studying human neurodegenerative disorders such as Parkinson's Disease.

On the 30th anniversary of the Uruguayan Society of Neuroscience, we aim to present highlights of seventy years of Uruguayan contributions to insect neuroscience. Despite being a small research community, Uruguay has fostered innovative methodologies and embraced interdisciplinary collaborations, leaving a lasting impact on the field. This work is also written in the form of a review and published as a preprint that pretends to be a live document (<https://doi.org/10.31219/osf.io/d439p>). This format will allow us to continually include new advancements and contributions from the Uruguayan scientific community in the field, ensuring that this work remains a comprehensive and up-to-date reflection of the country's achievements in insect neuroscience.

SESIÓN 2 - N° 2

Avances en Microscopía No Lineal en Uruguay: Desarrollo y aplicaciones de la microscopia 2P-FLIM y DIVER para la investigación en neurociencias

Leonel Malacrida (1,2)

1: Unidad Académica de Fisiopatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

2: Unidad de Bioimagenología Avanzada, Institut Pasteur de Montevideo y Universidad de la República.

Resumen:

La Unidad de Bioimagenología Avanzada (UBA), fundada en 2020 como una colaboración entre la Universidad de la República y el Institut Pasteur de Montevideo, tiene como objetivo posicionar a Uruguay a la vanguardia en el desarrollo de la microscopía óptica. La UBA se sustenta en cuatro pilares clave: i) ofrecer servicios de bioimagenología de alta calidad, cumpliendo con estándares internacionales, ii) proporcionar entrenamiento y difusión de las tecnologías avanzadas desarrolladas, iii) impulsar innovaciones tecnológicas en hardware, software y métodos que integran bioimagenología y espectroscopía, y iv) colaborar en proyectos biológicos que abordan preguntas previamente inalcanzables.

En esta poster, destacaremos dos avances tecnológicos disponibles en la UBA para la comunidad investigadora regional. Ambos son microscopios personalizados con sistemas de iluminación basados en láseres de dos fotones y detectores de conteo de fotones, que permiten la implementación de la técnica de microscopía de tiempos de vida de fluorescencia (FLIM). El primero es un sistema construido sobre una plataforma comercial Nikon TiS, mientras que el segundo es un microscopio de diseño completamente original, equipado con el detector DIVER, el cual ofrece una sensibilidad 1000 veces superior en comparación con microscopios convencionales, alcanzando hasta 2 mm de profundidad en tejidos altamente dispersivos. Presentaremos aplicaciones de ambas tecnologías y discutiremos futuros desarrollos que se incorporarán a la UBA.

SESIÓN 2 - N° 3

Study of the circuits underlying chronic pain and its affective-motivational component

Spring Valdivia (1), Mario Perello (2), Patricia Agostino (3), Fernando Kasanetz (1)

1: IFIBIO- Houssay.

2: IMBICE.

3: UNQUI.

Resumen:

Chronic pain is one of the most prevalent health issues in modern times. It can be often associated to mood disorders, anxiety, pathological eating patterns, among others, and its symptomatology can even surpass sensory discomfort. Although these comorbidities are clinically well established, the neural mechanisms linking persistent pain with the aforementioned disorders have not been clarified.

The perception of pain results from a combination of multiple complex neural interactions that encode the valence of stimuli (appetitive or aversive). The mesolimbic system, the amygdala and a novel nociceptive inhibitory efferent pathway from central amygdala (CeA) to the ZI are presented as possible candidates for mediating the emotional disorders evoked by chronic pain.

Our general working hypothesis is that the CeA-ZI circuit could be key, not only for the development and maintenance of chronic pain, but also for the manifestation of anxiety, mood disorders, and associated pathological eating patterns. To this end, we will use a neuropathic pain model in mice induced by partial sciatic nerve axotomy along with behavioral studies, with the general aim of elucidating the pathophysiological changes that occur during chronic pain and its affective-motivational component.

SESIÓN 2 - N° 4

Neuroprotection with flavonoid Agathisflavone in vitro model of Amyotrophic Lateral Sclerosis

Juciele Oliveira (1), Rodrigo Carrera (1), Sílvia Costa (1), Soledad Marton (2), Silvia Olivera-Bravo (3), Patricia Cassina (2)

1: Laboratory of Neurochemistry and Cellular Biology, Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia (UFBA), Salvador-Bahia, Brazil.

2: Department of Histology and Embryology, School of Medicine (UdelaR), Montevideo, Uruguay.

3: Cell and Molecular Neurobiology, Institute of Biological Research Clemente Estable (IIBCE), IIBCE, Montevideo, Uruguay.

Resumen:

Inflammation and oxidative stress are common aspects of most neurodegenerative diseases in the central nervous system. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal disease characterized by progressive motor neuron degeneration. In this context, astrocytes mediate the balance between neuroprotective and neurodestructive mechanisms. Flavonoids have potent anti-inflammatory and antioxidant properties. Here, we examined the anti-inflammatory and neuroprotective potential of the flavonoid Agathisflavone (FAB), which is derived from the Brazilian plant *Poincianella pyramidalis*, in in vitro models of neuroinflammation in cultures of motoneurons from wild-type rats directly treated with the flavonoid and indirectly treated with conditioned media from astrocytes from wild-type and transgenic animals SODG93A. Motoneurons were exposed to lipopolysaccharide (LPS, 1 ng/mL) for 48 h and treated with FAB (0.1, 0.5 and 1 M). FAB exhibited a significant neuroprotective effect, as measured by direct motoneuron counting and neuronal morphology study, preserving neuronal soma and increasing neurite outgrowth. Furthermore, FAB protects against cytotoxic and pro-inflammatory effects. These findings highlight the potential of FAB as a neuroprotective adjuvant, instilling confidence and reassurance in its application in ALS.

Keywords: neurodegenerative; neuroinflammation; antioxidant; neuroprotection.

SESIÓN 2 - N° 5

Evaluación del efecto neuroprotector de ibogaína en un modelo in vitro de neurodegeneración para la enfermedad de Alzheimer

Manuela Bentura (1), Bruno González (2), Ignacio Carrera (2), Eduardo Savio (1), Florencia Arredondo (1)

1: Investigación y Desarrollo Biomédico, Departamento de Radiofarmacia Centro Uruguayo de Imagenología Molecular.

2: Cátedra de química orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Resumen:

Ibogaína ha mostrado propiedades antiadictivas en modelos preclínicos y estudios clínicos observacionales. Su efecto supera su eliminación la de su metabolito activo, noribogaína. Aunque su mecanismo de acción no está dilucidado completamente, se ha evidenciado que estimula la liberación de factores neurotróficos, GDNF y BDNF, vinculados a la supervivencia neuronal. Dado que niveles bajos de GDNF están relacionados con patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA), la ibogaína podría ofrecer beneficios neuroprotectores. Nuestro grupo ha desarrollado un modelo in vitro de EA a partir de astrocitos de ratones 3xTg-AD sintomáticos (9-10 meses), que presentan propiedades neurotóxicas. Este modelo permite estudiar células gliales involucradas en la EA y evaluar posibles intervenciones terapéuticas.

Objetivo: Caracterizar y evaluar el potencial neuroprotector de ibogaína y noribogaína utilizando un modelo in vitro de neurodegeneración asociado a la EA.

Métodos:

Toxicidad en astrocitos (IC50): en astrocitos 3xTg-AD y controles, ensayo MTT y sulforrodamina B.

Reversión de toxicidad del Medio Condicionado de astrocitos 3xTg-AD (MC 3xTg-AD): Cultivos neuronales primarios (córtex/hipocampo) de 12 días in-vitro (12DIV) se expusieron a MC 3xTg-AD pre-tratados con los alcaloides (10-600µM) durante 24hs.

Neuroprotección frente al daño con MC 3xTg-AD: Cultivos neuronales (DIV12) fueron tratados con ibogaína (1-150 µM). Tras 24hs, se expusieron a MC 3xTg-AD. Después de 24 h adicionales, se evaluó la viabilidad neuronal mediante el ensayo MTT.

Cocultivos: Neuronas (DIV12) fueron cocultivadas con astrocitos 3xTg-AD tratados previamente por 24hs con ibogaína (10-170µM).

Ibogaína y noribogaína exhibieron toxicidad sobre astrocitos 3xTg-AD (IC50 169µM y 330µM, respectivamente). Ibogaína redujo significativamente el efecto neurotóxico de los astrocitos 3xTg-AD, a partir de 100µM. A 50µM, demostró un efecto neuroprotector sobre los cultivos neuronales luego del daño con MC 3xTg-AD. En contraste, noribogaína requirió concentraciones mayores para alcanzar efectos similares. En cocultivos, se observó una reducción del daño neuronal en astrocitos pretratados con ibogaína a concentraciones mayores a 50 µM. Estos resultados indican que la ibogaína tiene un potencial neuroprotector significativo, mejorando la viabilidad neuronal y reduciendo la toxicidad astrocitaria. Esto sugiere la necesidad de investigar los mecanismos subyacentes a su efecto neuroprotector

SESIÓN 2 - N° 6**Caracterización preliminar de los ritmos circadianos y patrones de sueño en mujeres embarazadas uruguayas**

Antonella Arrieta (1, 2), Clara Lacurcia (2), Paula Shaban (2), Ana Silva (1, 2)

1: Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

2: Grupo Cronobiología, Comisión Sectorial de Investigación Científica, Universidad de la República.

Resumen:

El embarazo induce profundos cambios fisiológicos para satisfacer las demandas del desarrollo fetal, afectando la duración y calidad del sueño, el ciclo de actividad/reposo, y potencialmente desalineando el ritmo circadiano respecto a los horarios sociales. La evidencia muestra que los cronotipos tempranos suelen tener mejor rendimiento general comparado con los tardíos, quienes enfrentan dificultades en horas matutinas y un mayor riesgo de patologías asociadas a la disrupción circadiana debido al ajuste constante de sus ritmos circadianos a las agendas sociales. Sin embargo, esta continua adaptación en escenarios no estructurados, como la maternidad, podría generar mayor plasticidad circadiana. Comprender los cambios en los ritmos circadianos, especialmente en poblaciones con cronotipos tardíos predominantes, como en Uruguay, es un área de gran interés. Este estudio tiene como objetivo caracterizar los cambios longitudinales en los ritmos circadianos de madres (patrones de actividad/descanso, ciclo sueño-vigilia, niveles de melatonina y cortisol) durante el periodo perinatal en madres uruguayas. Se presenta la caracterización inicial de los patrones cronobiológicos y de sueño de 20 mujeres embarazadas uruguayas (22-39 años) durante el último trimestre del embarazo y el mes posparto, evaluadas mediante autorreporte (MCTQ y MEQ) y actigrafía durante 14 días. Las participantes reportaron cronotipos tardíos ($MSF_{sc} = 5.03 \pm 1.10$, mediana \pm MAD), alto desfase social ($SJL = 1.75 \pm 1.12$, mediana \pm MAD, rango: 0.5-4.3 h), y una duración semanal de sueño adecuada ($SD_{week} = 8.5 \pm 1.0$, mediana \pm MAD). Observamos que en algunas madres, dormir 8 horas no fue suficiente para mitigar los efectos del SJL. Los patrones de actividad física registrados por actigrafía respaldaron estos hallazgos. A pesar de las recomendaciones de aumentar la duración del sueño durante el embarazo, nuestro estudio sugiere que las mujeres embarazadas muestran patrones de sueño similares a los de mujeres no embarazadas del mismo rango de edad. Además, al diferenciar entre cronotipos matutinos y vespertinos, los resultados muestran una tendencia hacia una menor reducción en la robustez del ritmo, la duración, fragmentación y eficiencia del sueño en el período posparto para los cronotipos vespertinos. Estos hallazgos sugieren una mayor resistencia a las demandas del cuidado materno en los parámetros de sueño y circadianos para las mujeres con cronotipos vespertinos.

SESIÓN 2 - N° 7

Análisis de la participación de la vía de Notch durante la organización de la capa nuclear externa de la retina embrionaria del pez cebra

Magela Rodao (1,2,3), Flavio R. Zolessi (1,3)

1: Grupo de Biología Celular del Desarrollo Neural, Sección Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

2: Unidad de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

3: Institut Pasteur de Montevideo

Resumen:

La capa más apical de la retina neural, la capa nuclear externa (ONL), es ocupada por los cuerpos celulares de los fotorreceptores. En la retina madura del pez cebra éstos se disponen en una organización de tipo mosaico altamente ordenada en el plano de la retina, donde se alternan según los subtipos espectrales. Aún no se conocen los mecanismos moleculares que llevan a la formación de este mosaico, pero sí sabemos que los progenitores de fotorreceptores expresan opsinas antes de comenzar su diferenciación morfológica y además lo hacen ya dispuestos en el patrón de mosaico. Durante el proceso de diferenciación, los progenitores de fotorreceptores emiten procesos apicales muy dinámicos, que parecen contactar entre sí y cuya presencia es mayor en los momentos previos a la expresión de opsinas. Lo anterior implica una relación entre la posición y la identidad celular que podría estar mediada por señales inductivas laterales a través de procesos celulares. Nuestra hipótesis es que la vía de Notch, una vía de señalización conservada que regula diversos procesos celulares, entre ellos la especificación celular y que puede actuar a través de filopodios, participa en la organización de la ONL. Mediante inmunofluorescencia hemos detectado la presencia de algunos componentes de la vía en aquellas etapas que se corresponden al inicio de expresión de opsinas. Para analizar el rol de Notch durante la organización de la ONL estamos realizando dos abordajes. Mediante CRISPR-Cas9 realizamos edición genómica de algunos actores de la vía, como Notch1a, afectando su actividad desde las etapas iniciales del desarrollo; por otro lado, realizamos la interrupción de la vía canónica de Notch utilizando DAPT, una droga inhibidora de la g-secretasa, iniciando el tratamiento en etapas tardías del desarrollo de la retina. Aunque los análisis de distribución de fotorreceptores en embriones crispantes para Notch1a no mostraron diferencias con los embriones control, los resultados obtenidos con DAPT indican que la interrupción de la vía en etapas tardías da como resultado una interrupción de la integridad de la ONL. En este caso, si bien los fotorreceptores permanecen en dicha capa, se encuentran agrupados en parches discretos. Por lo tanto, existen componentes de la vía de Notch presentes en la ONL en las etapas previas a la diferenciación de los fotorreceptores y de la formación del mosaico, y esta vía parece tener un rol en el establecimiento y/o mantenimiento de su organización.

SESIÓN 2 - N° 8**La corriente de K⁺ tipo-D controla las operaciones funcionales mediadas por sinapsis eléctricas en neuronas aferentes primarias de ratones**

Antonella Dapino (1), Sebastián Curti (1)

*1: Unidad Académica de Fisiología. Facultad de Medicina, Universidad de la República.***Resumen:**

El estudio de los mecanismos que subyacen de transmisión sináptica en el sistema nervioso es uno de los pilares para la comprensión de las dinámicas de circuitos neurales. Las sinapsis eléctricas median la comunicación entre neuronas en base al flujo directo de corriente eléctrica entre neuronas, y las mismas operan como una unidad funcional junto con las propiedades intrínsecas neuronales. El Núcleo Mesencefálico del Trigémino (NMT), ubicado en el tronco encefálico, contiene las neuronas aferentes primarias que brindan información propioceptiva mandibular para el control de los movimientos orofaciales. Estas neuronas presentan sinapsis eléctricas a nivel somático, formando pequeños circuitos en pares, lo que permite un acceso experimental excepcional que posiciona al NMT como estructura modelo para el estudio de sinapsis eléctricas. Recientemente, hemos demostrado que existe una diferencia interespecie en las operaciones funcionales de las sinapsis eléctricas entre ratas y ratones. Mientras que las neuronas acopladas del NMT de ratas realizan excitación lateral; en ratones este fenómeno raramente sucede debido a una mayor expresión de la corriente de K⁺ tipo D (ID) en esta última especie. Esto nos ha cuestionado acerca del papel funcional de las sinapsis eléctricas en ratones y la contribución de la ID en este sentido. Combinando técnicas electrofisiológicas y farmacológicas hemos abordado el estudio de las de operaciones funcionales mediadas por sinapsis eléctricas como la detección de coincidencias (DC) y la inhibición lateral (IhL) en ratones. Nuestros hallazgos muestran que la ID contribuye en forma significativa tanto a la magnitud de dichas operaciones funcionales como a las características temporales de las mismas. Asimismo, la contribución de esta corriente resulta de su expresión a nivel pre- y postsináptico, debido a su importante influencia sobre la excitabilidad neuronal en el NMT. En la DC, define la ventana temporal de integración y la ganancia; mientras que en la IhL, al determinar la fase hiperpolarizadora de la espiga presináptica y potencial postsináptico, inhibe la activación de la neurona postsináptica de acuerdo con el desfasaje temporal de las espigas a la entrada del circuito. En suma, estos resultados demuestran cómo las propiedades intrínsecas neuronales contribuyen a la emergencia de las propiedades funcionales de los circuitos neuronales mediadas por la transmisión sináptica eléctrica, definiendo la dinámica de redes neuronales.

SESIÓN 2 - N° 9

Cambios estructurales y proliferativos en la retina de *Danio rerio* envejecido en diferentes condiciones lumínicas

Inés Berrostequieta (1, 2), Stephanie Silva Jaureguiberry (1), María Laura Herrera (1,3), Juan Carlos Rosillo (1,4), Anabel Fernández (1,5).

1: Laboratorio de Neurobiología Comparada, Departamento de Neurociencias Integrativas y Computacionales, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, MEC.

2: Unidad Académica ES.FU.NO, Facultad de Enfermería, Universidad de la República.

3: Sección Fisiología y Nutrición, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

4: Departamento de Histología y Embriología Facultad de Medicina, Universidad de la República.

5: Laboratorio de Neurociencias Facultad de Ciencias, Universidad de la República

Resumen:

Los animales obtienen información del ambiente que los rodea mediante una variedad de sentidos, entre ellos la visión, siendo esta la base de numerosos comportamientos cruciales para la supervivencia como la búsqueda de alimento, evitar ser depredados y la elección de pareja. La retina comprende un conjunto de capas celulares ubicadas en la parte más interna del ojo, que alternan diferentes tipos de células nerviosas y conexiones entre ellas. Si bien la retina posee una citoarquitectura conservada entre los vertebrados, es sabido que sus características y morfología, no están solo determinadas por su clasificación taxonómica sino también por los requerimientos funcionales impuestos por condiciones ecológicas y etológicas. Un parámetro relevante capaz de moldear la retina es la disponibilidad lumínica. *Danio rerio*, modelo experimental ampliamente utilizado, es un teleosteo que habita corrientes de agua dulce típicamente clara y de poca profundidad en el continente asiático. Este trabajo se propuso estudiar la plasticidad en la estructura y proliferación celular de la retina de *D. rerio*, en adultos de 2.5 años expuestos a condiciones lumínicas diferentes, teniendo como objetivo evidenciar una capacidad adaptativa frente a distintos ambientes. Para esto se generaron dos grupos experimentales (n=4 cada grupo), durante 12 días un grupo permaneció en condiciones de oscuridad total (0 LUX), mientras que el grupo control estuvo en condiciones lumínicas de 12 horas luz (500 LUX) / 12 horas oscuridad. En el día 6 ambos grupos fueron inyectados con 5-etinil-2-desoxiuridina (EdU), marcador de proliferación celular análogo a la timidina. Pasados los 12 días se realizó la fijación por perfusión intracardíaca. El revelado mostró que el grupo expuesto a oscuridad constante, presentó una mayor proliferación celular en la retina respecto al grupo control. Este aumento se vio no solo en la zona marginal ciliar (ZMC), nicho proliferativo de la retina, sino que también en todas las capas celulares cercanas a la misma, preponderantemente en la capa nuclear externa en regiones más lejanas. El grupo de oscuridad también reveló grupos celulares ectópicos en la capa plexiforme interna cercanos a la ZMC, conectando la capa ganglionar con la nuclear interna. Estos resultados comprueban la capacidad plástica de la retina incluso durante la vejez, sugiriendo un aumento celular que podría estar a la orden de la generación de bastones, células involucradas en la visión nocturna.

SESIÓN 2 - Nº 10**Análisis de la plasticidad retiniana en procesos fisiológicos y reparativos de peces Austrolebias charrua y Oryzias latipes**

María Laura Herrera (1, 2, 3), Stephanie Silva (1), Inés Berrostequieta (1, 4), Juan Carlos Rosillo (1, 5, 6), Joachim Wittbrodt (3), Anabel Fernández (1, 7)

1: Laboratorio de Neurobiología Comparada, Departamento de Neurociencias Integrativas y Computacionales, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, MEC.

2: Sección Fisiología y Nutrición, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

3: Developmental Biology/Physiology, Centre for Organismal Studies, University of Heidelberg

4: Unidad Académica ES.FU.NO, Facultad de Enfermería, Universidad de la República.

5: Departamento de Histología y Embriología Facultad de Medicina, Universidad de la República.

6: Departamento de Neurobiología y Neuropatología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, MEC

7: Laboratorio de Neurociencias Facultad de Ciencias, Universidad de la República

Resumen:

Existe una gran variedad en las capacidades plásticas adaptativas y reparativas entre vertebrados, en particular aquellas relacionadas con fenómenos de proliferación celular y neurogénesis. Este proyecto se propone estudiar la proliferación celular de la retina en dos especies de teleósteos (*Austrolebias charrua* y *Oryzias latipes*) con un enfoque comparativo, basado en sus diferentes capacidades adaptativas y proliferativas. Los peces anuales *A. charrua* poseen numerosas adaptaciones a las grandes variaciones de su hábitat, incluyendo una importante plasticidad del sistema nervioso. Por otro lado, medaka (*O. latipes*) es un modelo ampliamente caracterizado, con capacidades neurogénicas y regenerativas limitadas. Para abordar esta temática de forma comparativa, se analizará la proliferación celular de la retina en ambas especies en dos situaciones: en respuesta a la adaptación ambiental (diferentes condiciones de luz en varios tiempos de supervivencia) y en regeneración (después de una lesión mecánica). En estas, se buscará analizar el papel de la glía de Müller (GM) en la reparación y la adaptación. Estas glías, han sido caracterizadas como progenitores multipotentes de la retina diferenciada, capaces de producir bastones en condiciones fisiológicas, pero también todas las células de la retina neural en regeneración. Sin embargo, en medaka, las GM no poseerían las capacidades multipotentes de otros teleósteos. Por lo tanto, nos encontramos evaluando las dinámicas proliferativas con dos marcadores de proliferación celular (EdU y BrdU) en alevines de ambas especies con lesiones mecánicas en la retina. Esto, siendo combinado con análisis de la expresión de Sox2, Pax6 y BLBP, genes descritos como marcadores de células madre embrionarias y adultas, y cuya expresión se ha relacionado a las capacidades proliferativas y regenerativas de la glía de Müller. Nuestros próximos pasos, incluirán estos análisis en experimentos de luz y oscuridad para abordar el rol de estos marcadores en fenómenos adaptativos. Por otro lado, se buscará analizar el impacto de la expresión de Pax6 y BLBP en las capacidades regenerativas de *O. latipes*. Para este propósito, se buscará generar la sobreexpresión de Pax6 y BLBP específicamente en la glía de Müller de medaka. En suma, se espera que los resultados de esta investigación proporcionen valiosa información para continuar comprendiendo los fenómenos reparativos y adaptativos del sistema nervioso en general y de la retina en particular.

SESIÓN 2 - Nº 11**Rol de las conexinas en la reparación inducida por progenitores espinales tras una lesión medular**

Victoria Falco (1), Gabriela Fabbiani (1), Daniel Prieto (1), Federico Trigo (1), Maria Ines Rehermann (1), Raúl Russo (1)

1: *Departamento de Neurofisiología Celular y Molecular-Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable*

Resumen:

El epéndimo de la médula espinal adulta es un nicho latente de células madre que se responde a una lesión de la médula espinal. Los mecanismos por los cuales la lesión reactiva este nicho de células madre endimarias aún son desconocidos. Las células endimarias están acopladas mediante las conexinas (Cx) 43 y Cx26 en el nicho activo de ratones neonatales, pero se encuentran desacopladas en ratones adultos. La lesión induce el re-acoplamiento y la expresión de Cx26, lo que sugiere un papel de la señalización de Cx en la reactivación del nicho de células madre endimarias (1,2). Nuestra hipótesis consiste en que la Cx26 es un regulador principal de la respuesta de las células endimarias al daño tisular. Para analizar el papel específico de las Cx en las células endimarias, utilizamos ratones transgénicos para eliminar selectivamente Cx26 o Cx43 cruzando ratones con genes Cx26 o Cx43 flanqueados por secuencias flox, con una línea transgénica FoxJ1CreER-tdTomato. Encontramos que en los ratones Cx26fl/fl, la recombinación con tamoxifeno afectaba fuertemente la respuesta de las células endimarias a la lesión 5 y 15 días después de la misma. La eliminación de Cx26 en las células endimarias modificó su contribución a la cicatriz glial. Sorprendentemente, la eliminación de Cx43 también redujo la proliferación. Para probar si el efecto de Cx43 sobre la proliferación estaba relacionado con Cx26, cuantificamos la expresión de Cx26 en los ratones Cx43fl/fl y encontramos una reducción significativa, lo que sugiere que el efecto de la eliminación de Cx43 sobre la proliferación de las células endimarias se debía a la falta de expresión de Cx26.

Nuestros hallazgos sugieren que Cx26 es un componente molecular clave en las vías de señalización que llevan a la reactivación de las células endimarias, representando así un posible objetivo para mejorar la contribución del nicho de células madre endimarias a la autorreparación. Especulamos que los hemicanales de Cx43 podrían estar involucrados en los mecanismos activados por la lesión que median la expresión de Cx26.

1. Fabbiani et al. (2020) Connexin signaling is involved in the reactivation of a latent stem cell niche after spinal cord injury. *J Neurosci* 40:2246-2258.

2. Falco et al. (2023) P2X7 receptor activation awakes a dormant stem cell niche in the adult spinal cord. *Front Cell Neurosci* 17:1288676. doi:10.3389/fncel.2023.1288676

SESIÓN 2 - N° 12**Dose-dependent effect of alcohol and caffeine modulates anxiety-like behavior in juvenile guppies (*Poecilia reticulata*)**

Ana Claudia Costa de Carvalho (1), Fabiana Furtado (2), Gelson Alves (2), André Walsh-Monteiro (2), Amauri Gouveia Jr. (1)

1: Laboratory of Neurosciences and Behavior /UFPA, Belém/PA, Brazil.

2: Laboratory of Neurochemistry and Behavior/UFPA, Tucuruí/PA, Brazil.

Resumen:

Alcohol and caffeine consumption alters brain neurochemistry, influencing the anxiety response. This study investigated the effect of different concentrations of these substances on the behavior of juvenile guppies (*Poecilia reticulata*) using the Plus Maze with Ramp (PMR), a cross shaped aquarium designed to induce anxiety-like behavior in fish. The animals tested in this apparatus show a preference for the flat arms over the central area and the ramped arms. In this experiment 96 juvenile guppies 28 days old are exposed to concentrations of 0.5, 1 and 2% of alcohol and 2.5, 5 and 10 mg of caffeine by water exposure for 5 minutes, forming a group ($n = 12$) for each dose and one control group. Immediately after, each animal was tested in the PMR for 10 minutes, recording the time spent in each area (anxiety measurement) and the number of entries into the arms (locomotor activity). Considering the sample standard, the Kruskal-Wallis test was used for statistical analysis, adopting $p < 0.05$. Our results showed differences in time spent in the flat arms [$F(3,44)=226.941$; $p<0.001$], ramp arms [$H(3,44)=29.674$; $p<0.001$] and in the center [$H(3,44)=26.600$; $p<0.001$] between the alcohol-treated groups. Compared with the other groups, the 2% dose caused a shorter time spent in the flat arm ($p<0.001$) and on the ramp ($p<0.05$) and spend more time in the center ($p<0.05$). It also showed reduced locomotion, while lower doses generated greater exploratory activity ($p<0.05$). For caffeine, there were differences in time in the flat arms [$H(3,44)=36.571$; $p<0.001$], ramp arms [$H(3,44)=37.076$; $p<0.001$] and center [$H(3,44)=11.716$; $p=0.008$]. The 10 mg group spent more time on the flat arms ($p<0.05$) and less time on the ramp arms ($p<0.05$). The groups with lower doses spent more time on the ramps ($p<0.05$). Lower doses of caffeine induced greater locomotor activity compared to the 10 mg dose. 2.5 mg presented more entries between the flat and ramp arms ($p<0.05$). These substances modulated anxiety-like behavior in juvenile guppies, depending on the dose. Intermediate doses of alcohol and caffeine promoted anxiolytic effects, with greater exploration and time on the ramps. 2% of alcohol produced intoxication, reducing overall locomotion and staying in the center, suggesting an effect like drunkenness. The 10 mg dose of caffeine caused an anxiogenic response by reducing exploration and increasing time spent on the flat.

SESIÓN 2 - N° 13**los receptores D1 en el núcleo accumbens shell son más relevantes que los D2 para la expresión de la motivación sexual en ratas hembra**

Ainara Turnes (1), Natalia Uriarte (2), Daniella Agrati (1)

1: Sección de Fisiología y Nutrición.

2: Laboratorio de Neurociencias

Resumen:

El comportamiento sexual de la rata hembra presenta un fuerte componente motivacional, estando involucrado en su regulación el sistema dopaminérgico mesolímbico. Si bien la acción de la dopamina sobre sus receptores D1 (RD1) y D2 (RD2) en el Núcleo Accumbens (NAcc) ha sido implicada en procesos motivacionales generales, se desconoce su papel en la expresión de la motivación y el comportamiento sexual de la rata hembra. Sobre esta base hipotetizamos que el bloqueo de los RD1 y RD2 en la porción “shell” del NAcc de ratas vírgenes ciclantes sexualmente activas reduce la expresión de la motivación sexual frente a un macho. Para probar esta hipótesis comparamos el comportamiento de hembras adultas en la fase de proestro tardío del ciclo estral en una prueba de preferencia sexual –macho vs hembra– seguida de una prueba de comportamiento sexual en una arena de dos niveles luego de la administración local en el NAcc shell de solución salina, el antagonista selectivo de los RD1 SCH 23390 (0,5; 1,0; 2,5 o 5,0µg/0,5µl/lado) o el antagonista selectivo de los RD2 raclopride (2,5 o 5,0µg/0,5µl/lado). El bloqueo selectivo de los RD1 o de los RD2 en el NAcc shell disminuyó la locomoción de las hembras y afectó su conducta de acicalamiento. A pesar de esto, la preferencia por el macho y la expresión de lordosis en respuesta a las montas del macho, no se vieron afectadas. Sin embargo, antagonizar los RD1, pero no los RD2, redujo los intentos por acceder al macho en la prueba de preferencia y las conductas proceptivas durante la interacción sexual; índices de la motivación sexual de las hembras. La ausencia de efecto del bloqueo de los RD1 y RD2 en el NAcc shell en la receptividad y la preferencia sexual de las hembras, junto con la reducción en la expresión de conductas sexuales motivadas al antagonizar los RD1, indican que la dopamina actuando en esta estructura mesolímbica regula los componentes energizantes de la motivación sexual de las hembras, principalmente a través de actuar en sus RD1.

Financiación: CAP-CSIC y PEDECIBA.

SESIÓN 2 - N° 14**Efecto de la exposición prenatal a pasta base de cocaína en el desarrollo y funcionalidad del hipocampo**

Vanina Clouzet (1), Ivana Furtado (1), José Pedro Prieto (2), Nathalia Vitureira (1)

1: *Laboratorio de Comunicación Sináptica, Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelaR.*

2: *Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias, UdelaR.*

Resumen:

Introducción. El consumo de drogas en la gestación se asocia con trastornos del aprendizaje y la memoria del recién nacido y durante la infancia. 9% de la población que se atiende en el Centro Hospitalario Pereira Rossell consumió pasta base de cocaína (PBC) en el embarazo. Estudios en modelos animales, en los que se controlan variables ambientales, dosis, frecuencia y vía de administración de las drogas, aportan evidencia fundamental sobre efectos de la exposición in útero a drogas. No hay estudios que analicen el impacto de la exposición in útero a PBC en el desarrollo del hipocampo, estructura esencial en el procesamiento de la memoria. **Objetivo.** Analizar el impacto de la exposición prenatal a PBC en el desarrollo y funcionalidad del hipocampo. **Metodología.** Ratas gestantes fueron tratadas diariamente con PBC subcutánea. Los animales del grupo control fueron tratados con solución vehículo. A día 0-1 postnatal, sus crías fueron utilizadas para preparación de cultivos neurona-glia de hipocampo donde se analizó supervivencia neuronal, desarrollo neurítico, sinaptogénesis y funcionalidad sináptica. En ratas juveniles expuestas a PBC in útero se evaluó la memoria mediante el test comportamental Novel Object Recognition. **Resultados.** Los cultivos de neonatos expuestos a PBC presentaron menor densidad de neuronas a 3 DIV (día in vitro) y mayor densidad neuronal a 7 y 14 DIV. Respecto a la densidad de células gliales, a 3 DIV esta fue menor en cultivos del grupo expuesto, mientras que no se hallaron diferencias a 7 DIV y 14 DIV. En cuanto al número de dendritas primarias, no se observaron diferencias a 3 ni 14 DIV. A 7 DIV las neuronas del grupo expuesto a PBC presentaron menor número de dendritas primarias. No hubo diferencias en la longitud de dendritas primarias a 3 ni 14 DIV, mientras que a 7 DIV esta fue mayor en el grupo expuesto a PBC. A 3 y 14 DIV, las neuronas del grupo expuesto a PBC presentaron mayor número de ramificaciones primarias. A 7 DIV presentaron menor número de ramificaciones primarias. Comparado con los controles, la intensidad de fluorescencia asociada a vGlut-1 del grupo expuesto fue menor a 7 DIV y 14 DIV, sugiriendo una disminución de la fuerza sináptica. No se observaron diferencias en la densidad sináptica. Se evidenció una disminución de la memoria espacial en ratas juveniles expuestas a PBC in útero. **Conclusiones.** Estos resultados sugieren que el desarrollo y la funcionalidad del hipocampo se afectan por la exposición prenatal a PBC.

SESIÓN 2 - N° 15**Bases neurales de señales eléctricas de subordinación en *Gymnotus omarorum***

Antony Píriz (1), Virginia Comas (1), Michel Borde (1)

1: *Laboratorio de Neurofisiología Celular y Sináptica, Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República*

Resumen:

Los peces eléctricos sudamericanos (*Gymnotiformes*) disponen de un efector periférico derivado del músculo esquelético para emitir descargas eléctricas rítmicas y estereotipadas utilizadas para la exploración sensorial del entorno y para la comunicación intraespecífica en respuesta al comando generado en un núcleo electromotor bulbar (NEB). El NEB es un núcleo medial, compuesto por dos tipos neuronales espacialmente segregados y conectados en serie: un subnúcleo dorsal de células marcapaso (cMP), autorríticas e intrínsecas al NEB, y un subnúcleo ventral de células de relevo (cR), de proyección bulboespinal. Las cR reciben el comando rítmico generado en las cMP y lo distribuyen al resto del sistema electromotor generando un patrón témporo-espacial preciso de activación del efector. Durante la resolución de encuentros agonísticos en *Gymnotus omarorum*, el pez subordinado emite descargas de baja amplitud, alta frecuencia (CHIRPs) que han sido identificadas como señales de subordinación. El análisis preliminar de estas descargas sugiere que durante el CHIRP el NEB asume una configuración funcional de electrocomunicación basada en la activación específica de una subpoblación cR.

En esta etapa nos propusimos avanzar en la identificación de esta subpoblación a través del análisis de la amplitud, de la forma de onda y de la frecuencia de las descargas eléctricas durante el CHIRP y del marcaje específico de sus cuerpos neuronales.

Nuestro estudio reveló que los CHIRPs de subordinación (N=5 animales, n=60 CHIRPs), tanto los emitidos por un individuo a lo largo de una contienda como por diversos individuos de la especie, parecen resultar de la activación supraumbrales y relativamente sincrónica de una subpoblación específica de cR (~10 neuronas) que inervan segmentos caudales de la médula espinal. Los cuerpos neuronales de cR de proyección caudal se distribuyeron ocupando localizaciones variadas en un plano rostro-caudal ubicado en regiones medio-dorsales del subnúcleo relé (N=2, 5 neuronas). En ese plano, las neuronas mostraron diámetros ligeramente superiores a las de otros niveles dorso-ventrales (63 ± 5.4 vs 53 ± 4.8 μm). Estos resultados sostienen el mecanismo propuesto para la generación de CHIRPs de subordinación en *Gymnotus omarorum* y apuntan a la heterogeneidad funcional de las cR jerarquizando su eventual participación en el establecimiento de la configuración funcional del NEB para la electrocomunicación.

SESIÓN 2 - N° 16**Relojes bajo el agua: Influencia de la temperatura en los ritmos circadianos de peces**

Juan I. Vázquez (1,2), Laura Quintana (1), Adriana Migliaro (1,3)

1: Departamento de Neurofisiología Celular y Molecular, IIBCE.

2: Sección Biofísica y Biología de Sistemas, Facultad de Ciencias, UdelaR.

3: Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias, UdelaR

Resumen:

El ciclo de luz y oscuridad es el principal sincronizador de los ritmos diarios de los animales, pero su falta de fiabilidad en ciertos hábitats ha llevado a varias especies a utilizar otros ciclos ambientales como alternativas. En poiquilotermos como el pez eléctrico *Gymnotus omarorum* la temperatura emerge como uno de los principales candidatos. *G. omarorum* exhibe patrones robustos de actividad nocturna, incluyendo un aumento en su actividad locomotora y en la frecuencia de descarga de su órgano eléctrico (FDOE). Estos cambios en la FDOE son un despliegue conductual que responden a las necesidades perceptuales y sociales. Para explorar el papel de la temperatura como sincronizador, ideamos una arena semi-natural que equilibra la complejidad del ambiente natural pero que permite la eliminación del fotoperíodo y la adquisición continua de datos posicionales y de FDOE. En condiciones seminaturales, *G. omarorum* muestra un ritmo diario de actividad locomotora y un aumento en la FDOE incluso al eliminar completamente el ciclo de luz y oscuridad. Esto demuestra que las señales periódicas de luz no son necesarias para que estos animales mantengan sus ritmos conductuales. Además, al impedir el acceso a la información lumínica los animales ajustan sus ritmos con períodos más cercanos al del termociclo. Éste, dada la variabilidad intrínseca de los ritmos naturales, difiere del período estable del ciclo de luz/oscuridad. Esto sugiere que los animales utilizan las claves ambientales de forma oportunista y en ausencia de luz son capaces de sincronizar sus ritmos a otras variables cíclicas disponibles como la temperatura. Nuestro estudio ilumina las estrategias adaptativas de las especies en hábitats caracterizados por condiciones de luz extremas, y subraya la importancia de estudiar el comportamiento en condiciones naturales, permitiendo la expresión de patrones etológica y fisiológicamente relevantes.

SESIÓN 2 - N° 17

Rol de SLIT1a en el desarrollo de la retina y el nervio óptico en el pez cebra

Agustin Siciliano (1), Flavio R. Zolessi (1, 2), Camila Davison (1, 2)

1: Grupo de Biología Celular del Desarrollo Neural, Sección Biología Celular. Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

2: Institut Pasteur de Montevideo

Resumen:

En el pez cebra, el nervio óptico nace de la proyección de axones provenientes de la capa de células ganglionares de la retina, donde los axones cruzan la línea media en su camino al tectum, formando una estructura denominada quiasma óptico. El trayecto del nervio y la formación del quiasma están altamente regulados por complejas vías de señalización, siendo la vía de Slit-Robo una de las más importantes. Se conocen en el pez cebra cuatro genes slit: slit1a, slit1b, slit2 y slit3. Se han caracterizado los efectos al afectar la expresión de slit2 y slit3, resultando en anomalías en la correcta formación del nervio y del quiasma ópticos.

Presentamos aquí a Slit1a como un tercer factor de esta vía involucrado en el correcto desarrollo del nervio óptico. Los experimentos que presentamos se basan en microinyecciones de Cas9 y ARN guías para generar mutaciones deletéreas en el gen y técnicas de inmunofluorescencia como método de visualización de las células ganglionares de la retina y el nervio óptico. Se presentan diversos análisis morfológicos de la capa de células ganglionares de la retina y del nervio óptico. También se presentan análisis de proliferación celular, mediante la detección de células positivas para fosfohistona H3.

Mediciones realizadas sobre el nervio óptico muestran una reducción del diámetro del nervio al comparar el fenotipo salvaje con el fenotipo resultante de la inhibición de la expresión de slit1a. Dicho cambio estructural podría deberse a defectos a nivel de la capa de células ganglionares, sobre la retina en general o un efecto localizado directamente sobre el nervio óptico. Por otra parte, afectar la expresión de slit1a no aumenta significativamente la frecuencia de anomalías sobre el quiasma óptico, a diferencia de lo que se observa al reducir la expresión de slit2 o slit3.

La caracterización de Slit1a y su impacto en el desarrollo de la retina, no solo amplía nuestro entendimiento sobre la guía de axones, sino que abre nuevas puertas para investigar interacciones múltiples entre diferentes factores Slit. Este trabajo contribuye a una mayor comprensión del complejo funcionamiento de la guía axonal en la vía óptica proximal durante el desarrollo.

SESIÓN 2 - N° 18

Efectos agudos de sustancias psicodélicas en ratas adultas y adolescentes: síndrome serotoninérgico y ansiedad experimental

Mateo Vidal (1), Juan Manuel Mesa (2), Ignacio Carrera (2), José Prieto (1)

1: Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias, Universidad de la República

2: Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República

Resumen:

Actualmente existe un auge en la investigación del potencial terapéutico de sustancias psicodélicas en diversas patologías de salud mental, como depresión y ansiedad. Los psicodélicos son sustancias que inducen alteraciones en la cognición y percepción, principalmente a través de la afectación del sistema serotoninérgico y glutamatérgico. Pese a su relevancia actual, aún se desconoce mucho de sus acciones específicas en el sistema nervioso central, especialmente en otras etapas del desarrollo, como la adolescencia. Esto es de particular interés, ya que la adolescencia es una etapa de gran plasticidad neuronal y sensibilidad a sustancias psicoactivas.

Este estudio tuvo como objetivo determinar el efecto de dos psicodélicos con mecanismo de acción diferentes, ibogaína y N,N-dimetiltriptamina (DMT), sobre el comportamiento basal y la ansiedad experimental en ratas adultas y adolescentes.

Ratas macho adultas (75 días) y adolescentes (40 días) se trataron de forma aguda con DMT (10 mg/kg), ibogaína (40 mg/kg) o solución salina, y se registraron sus conductas durante 30 minutos en el modelo de Campo Abierto. Otro grupo de animales recibió los mismos tratamientos (ibogaína, DMT o salino) y 3 horas después fueron colocados en el modelo de Laberinto en Cruz Elevado por 5 minutos para evaluar el efecto de las drogas sobre la ansiedad experimental.

De acuerdo a lo esperado, los animales tratados con DMT e ibogaína difirieron en los comportamientos desplegados luego de su administración aguda. A su vez, la intensidad de estos comportamientos fue distinta entre adultos y adolescentes, indicando una mayor sensibilidad a la ibogaína por parte de los animales adolescentes y una mayor sensibilidad a la DMT por parte de los adultos. En el análisis de ansiedad experimental se encontró un efecto ansiogénico de ambos psicodélicos en animales adolescentes, evidenciado por una disminución del tiempo de permanencia en los brazos abiertos del modelo. Los animales adultos, en cambio, presentaron un efecto ansiogénico únicamente luego del tratamiento con ibogaína.

Este estudio identifica efectos comportamentales diferenciales de dos psicodélicos con proyección terapéutica, en animales adultos y adolescentes. Estos resultados contribuyen al conocimiento de los efectos de los psicodélicos en diferentes etapas del desarrollo, un tema en el que existe una gran necesidad de información, y que permanece escasamente estudiado.

SESIÓN 2 - N° 19**Efecto de la exposición prenatal crónica a cannabis vaporizado en el desarrollo y funcionalidad del hipocampo**

Andrea Cairus (1), Facundo Brizolará (1), José Prieto (2), Nathalia Viturera (1)

1: Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

2: Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

Resumen:

El consumo de marihuana durante el embarazo se asocia con alteraciones en el neurodesarrollo de niños expuestos, como dificultades en el aprendizaje escolar. Si bien la inhalación es la principal vía de consumo en humanos, existen escasos reportes que hayan intentado replicar esta vía para el estudio preclínico de la exposición prenatal.

El objetivo de este trabajo es analizar el impacto de la exposición prenatal crónica a cannabis vaporizado en el desarrollo y funcionalidad del hipocampo de las crías. Ratas gestantes se expusieron diariamente a vaporización crónica de cannabis o vaporización con aire (grupo control). Se realizaron cultivos disociados de hipocampo provenientes de las crías neonatas (p0-p1) y mediante inmunocitoquímica se analizó la sinaptogénesis y funcionalidad sináptica. Posteriormente se analizó la memoria en crías juveniles (p29-p35) mediante dos test comportamentales: Novel Object Recognition test (NOR) y Object Location test (OL). Se analizaron de forma independiente hembras y machos.

A 7 días-in-vitro (DIV) no se observan diferencias significativas en la densidad sináptica ni en la intensidad de fluorescencia asociada a vGlut1 sináptico entre cultivos procedentes de crías expuestas prenatalmente a cannabis o controles. Interesantemente, se detectó un incremento significativo en la intensidad de fluorescencia asociada a vGlut1 sináptico en cultivos a 14DIV, sugiriendo que la fuerza presináptica está incrementada. No se observaron cambios en la densidad sináptica a 14DIV. Los resultados obtenidos mediante el test NOR, sugieren que el tratamiento prenatal con cannabis afecta significativamente la memoria de reconocimiento de objetos en ratas juveniles hembras, a diferencia de lo observado en machos. Al evaluar específicamente la memoria espacial dependiente del hipocampo mediante el test OL, se observó que la exposición prenatal a cannabis vaporizado afectó negativamente a ambos sexos.

Estos resultados sugieren que durante el desarrollo el número de contactos sinápticos se establece de forma adecuada, sin embargo, la funcionalidad de los mismos se ve afectada, lo que indicaría una afectación específica en un determinante de la fuerza sináptica del circuito. Asimismo, observamos una afectación en la memoria espacial dependiente del hipocampo en crías juveniles tanto hembras como machos.

SESIÓN 2 - N° 20

Rol del calcio en la contractilidad de pericitos cerebrales en condiciones de isquemia.

Lucía Hernández (1, 2), Giuliana Casella (1), Facundo Gesto (1), Agustina Pombo (1), Sandra Mai (3), Eugenia Isasi (2), Verónica Abudara (3)

1: *Estudiante Proyecto PAIE-CSIC 2022, UdelaR.*

2: *Laboratorio de Neurobiología Celular y Molecular, Unidad Académica de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, UdelaR.*

3: *Laboratorio de Interacciones Neuroglíovasculares, Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelaR.*

Resumen:

Los pericitos son células contráctiles adyacentes al endotelio de los capilares cerebrales y de la retina. En condiciones fisiológicas la regulación del tono contráctil pericitario modula el el flujo sanguíneo a nivel de la microvasculatura, teniendo un rol fundamental el ión calcio en la contracción pericitaria. Durante la isquemia, la concentración de calcio intrapericitario se incrementa, promoviendo la contracción pericitaria y capilar, y así la disminución del flujo sanguíneo microvascular. En este proyecto de iniciación a la investigación, el objetivo fue investigar el rol del calcio en la contractilidad y la sobrevida pericitaria en condiciones de isquemia cerebral con dos abordajes experimentales, in vitro y ex vivo.

Para esto expusimos rodajas agudas de hipocampo y cultivos primarios de pericitos a isquemia química y metabólica (deprivación de oxígeno y glucosa, OGD) en presencia de un secuestrador de calcio intracelular (BAPTA/AM).

El tratamiento de las rodajas con BAPTA/AM disminuyó la constricción capilar a nivel pericitario inducida por OGD, mientras que en cultivos no se evidenciaron cambios morfológicos (contracción) inducidos por la isquemia. Sin embargo, en cultivos, el BAPTA/AM redujo la muerte pericitaria a tiempos prolongados de isquemia.

Estos resultados sugieren un rol fundamental del calcio en la generación de la constricción capilar, así como el daño y la muerte pericitarios durante la isquemia. La utilización de dos abordajes distintos (rodajas y cultivos) nos permitió evaluar a los pericitos tanto en su entorno de la unidad neuroglivascular como en forma aislada, resaltando la relación entre estos y otras células con las que establecen interacciones, subrayando la relevancia de examinar los procesos considerando su contexto.

SESIÓN 2 - N° 21**La proteína DBC1 revierte el efecto protector del NAD⁺ en modelos in vitro**

Mayra Lemes (1), Leonardo Santos (2), Carlos Escande (2), Aldo Calliari (1,2)

1: *Departamento de Biociencias- Biofísica- Facultad de Veterinaria Udelar*

2: *Laboratorio de patología del metabolismo y envejecimiento- Institut Pasteur*

Resumen:

Los niveles de NAD⁺ intracelulares, declinan con el tiempo en los tejidos; esta caída está asociada al envejecimiento cronológico y a muchas disfunciones metabólicas. Por lo tanto, la importancia que tiene el control del metabolismo del NAD⁺ y de sus concentraciones parece ser una condición clave para comprender el fenómeno del envejecimiento de los organismos. Un elemento asociado al envejecimiento es el aumento del número de células senescentes presentes en un tejido, con el consecuente apartamiento de la función original y la adquisición de un fenotipo secretor proinflamatorio.

DBC1 es una proteína nuclear ubicua y abundante en el Sistema Nervioso que se une e inhibe a sus proteínas blanco como una forma de regular su función. Muchos de sus interactores, son proteínas NAD⁺ dependientes y reguladores de la expresión génica. Se ha propuesto que DBC1 es un sensor de NAD⁺ y que ante la baja de su concentración, se activan un mecanismos tendientes a preservar sus niveles intracelulares; por ejemplo, DBC1 puede inhibir de PARP1, una enzima crucial para la reparación del ADN que requiere NAD⁺ para su función. NAD⁺ compite con DBC1 por la unión a PARP1, y cuando los niveles de NAD⁺ disminuyen, DBC1 bloquea esta enzima, afectando negativamente la reparación del ADN y acelerando el envejecimiento celular. Estudios recientes muestran que la restauración de los niveles de NAD⁺ puede reducir el daño al ADN y revertir algunos efectos del envejecimiento.

Nuestra hipótesis es que DBC1 podría regular la producción de NAD⁺. Para ello, sobreexpresamos DBC1 y NMNAT1 (enzima, responsable de la síntesis de NAD⁺) en cultivos de fibroblastos KO para DBC1, sometiéndolas a estrés oxidativo. Encontramos que el NAD⁺, ya sea producido por NMNAT1, como suministrado en forma exógena ejerce un efecto protector, en comparación con las células que no recibieron tratamiento. La co-expresión de DBC1 revierte el efecto protector. Concluimos que DBC1 es capaz de regular el uso o la producción de NAD⁺ y que esto puede tener un impacto sobre otros aspectos relevantes del metabolismo celular.

SESIÓN 2 - N° 22**Optimización del modelo de ansiedad light-dark box en ratas: Impacto de la iluminación y sensibilidad a drogas ansiolíticas**

Florencia Bai (1), Valentina Perini (1), Cecilia Scorza (1), Jessika Urbanavicius (1)

1: *Departamento de Neurofarmacología Experimental, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable*

Resumen:

Los trastornos de ansiedad constituyen los trastornos mentales más prevalentes en el mundo. Su tratamiento se basa en el uso de fármacos tales como benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o buspirona (agonista parcial 5-HT_{1A}), entre otros. A pesar de su eficacia, su uso presenta limitaciones que incluyen efectos secundarios no deseados o, en caso de ISRS, el retraso en la aparición del efecto terapéutico. En este contexto, los modelos animales son clave para estudiar la neurobiología subyacente a los trastornos de ansiedad, así como para explorar nuevas estrategias terapéuticas. El light-dark box es un modelo de respuesta no condicionada basada en el conflicto natural de los roedores entre la exploración de espacios novedosos y la evitación de ambientes potencialmente peligrosos o aversivos. Consiste en una caja con dos compartimentos: uno abierto e iluminado (aversivo) y otro cerrado y oscuro (L/D). En el screening de compuestos, el uso del L/D box muestra una gran variabilidad de respuesta a drogas ansiolíticas lo que podría explicarse por diferencias en los protocolos experimentales, dimensiones de la caja, proporción de los compartimentos L/D, o intensidad de iluminación. Esta última es uno de los factores con más impacto en la conducta de los animales. En este trabajo hipotetizamos que mayores intensidades de iluminación aumentan la ansiedad y su sensibilidad a drogas ansiolíticas. Evaluamos el número de transiciones y tiempo de permanencia en el área iluminada, como parámetros de ansiedad, en condiciones de baja y alta iluminación, 65 y 330 lx, así como variables motoras. Además, evaluamos las drogas ansiolíticas benzodiazepínicas Alprazolam (0,2 y 0,4 mg/kg/i.p.) y Diazepam (1 mg/kg/i.p.) o no-benzodiazepínica Buspirona (0,5 mg/kg/i.p.). Encontramos una reducción significativa del tiempo en el compartimento iluminado y el número de rearings (conducta exploratoria) en la condición de 330 lx en comparación con 65 lx, indicativo de un aumento en la ansiedad. La iluminación no afectó el número de transiciones. No encontramos cambios en la ansiedad en ambas condiciones de iluminación luego de la administración de las drogas ansiolíticas. Demostramos que una mayor iluminación aumenta la ansiedad aunque en nuestras condiciones no detectamos sensibilidad a drogas ansiolíticas. Otras variables como la dimensión de la caja serán evaluadas para determinar las condiciones óptimas para evaluar sensibilidad a ansiolíticos.

SESIÓN 2 - N° 23**Modulación de vías pro-inflamatorias en astrocitos neurotóxicos: una potencial estrategia terapéutica para la Enfermedad de Alzheimer**

Tiago Tassano (1,2), Mariana Ingold (2), Manuela Bentura (1), Virginia López (2,3), Williams Porcal (2,3), Pablo Duarte (1), Eduardo Savio (1), Rosina Dapuzeto (1), Florencia Arredondo (1)

1: Área I&D Biomédico, Departamento de Radiofarmacia, Centro Uruguayo de Imagenología Molecular, Uruguay

2: Laboratorio de Biología Vascul y Desarrollo de Fármacos, Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay

3: Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Uruguay.

Resumen:

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia a nivel mundial y se estima que afecta a 55 millones de personas, la OMS espera que esta cifra siga aumentando en los próximos años. En Uruguay, no se realiza un seguimiento epidemiológico específico del Alzheimer, si bien en una población envejecida como la de nuestro país, es de gran relevancia.

A lo largo de los años, se han propuesto diversas teorías sobre la etiopatogenia de la EA, entre las más destacadas se encuentran la colinérgica, la de las proteínas beta-amiloide y tau, inflamatoria y del estrés oxidativo. Se cree que la progresión de la enfermedad es el resultado de la interacción entre estos y otros mecanismos. En particular, la hipótesis inflamatoria destaca el rol central de la microglía y de los astrocitos, que, al volverse reactivos, incrementan la secreción de moléculas neurotóxicas y pierden sus funciones protectoras.

Nuestro grupo ha aislado astrocitos de corteza/hipocampo de ratones 3xTg-AD (modelo de EA) de 9-10 meses, los cuales in vitro presentan una elevada proliferación, propiedades neurotóxicas, y una expresión exacerbada de genes proinflamatorios y de respuestas al estrés. Postulamos que estos astrocitos son producto de los cambios celulares/moleculares que ocurren a nivel cerebral durante la progresión de la patología, y que son actores clave en los procesos neuroinflamatorios que llevan a la neurodegeneración en esta enfermedad.

Dado que la neuroinflamación desempeña un papel clave en el daño neuronal en el Alzheimer, se ha sugerido que compuestos con propiedades antiinflamatorias podrían tener un potencial terapéutico significativo. En este contexto, hemos diseñado y sintetizado furilnitroalquenos y nitroalquenos de ácidos grasos furánicos utilizando materias primas renovables de la biomasa. Éstos demostraron capacidad inhibitoria sobre la vía proinflamatoria NF-kB/NLRP3 en macrófagos THP-1.

En este trabajo los nitroalquenos mencionados como moduladores del efecto proinflamatorio de los astrocitos 3xTg-AD, revirtiendo/atenuando su efecto neurotóxico. Se determinó la concentración letal media (LC50) para cada compuesto en los cultivos astrocitarios 3xTg-AD encontrando valores entre 15 y 30 μ M. La evaluación del efecto de los compuestos en revertir el fenotipo neurotóxico astrocitario, así como también su potencial neuroprotector está en curso.

SESIÓN 2 - N° 24**Efecto de la edición genómica de notch3 por CRISPR/Cas9 sobre el desarrollo de la retina del pez cebra**

Lucía Mustto (1), Gonzalo Aparicio (1, 2), Flavio R. Zolessi (1, 2)

1: Grupo de Biología Celular del Desarrollo Neural, Sección Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

2: Institut Pasteur de Montevideo

Resumen:

La vía de señalización Delta/Notch tiene un rol fundamental en el desarrollo del sistema nervioso. Su actividad en la retina de embriones de invertebrados y vertebrados ha sido vinculada con el establecimiento de diferentes tipos neuronales y el mantenimiento de un reservorio de células progenitoras. Se ha descrito que al inhibir la vía de Notch mediante métodos farmacológicos en el pez cebra, se producen neuronas diferenciadas en la retina, pero las mismas presentan una desorganización en su distribución en capas. Para comprender mejor el rol de esta vía en el desarrollo de la retina, evaluamos el efecto del silenciamiento de notch3 en embriones de pez cebra. Diseñamos cuatro ARNg redundantes para generar mutaciones en este gen utilizando el sistema CRISPR/Cas9. Los complejos ribonucleoproteicos generados fueron inyectados en el vitelo de embriones en estadio de una célula. Luego de 48, 72 o 96 horas post fecundación, estos embriones fueron genotipados mediante PCR, confirmando así la edición de notch3 causada por la actividad endonucleasa de la enzima Cas9. Los embriones presentaron un fenotipo con edema cardíaco y una reducción significativa en el tamaño de sus ojos. Esta reducción de tamaño podría estar relacionada con un aumento en la muerte celular. Para descartarlo, evaluamos la distribución de los núcleos celulares mediante el marcado de ADN y no encontramos un aumento de núcleos picnóticos. Al evaluar el fenotipo en la retina, encontramos que, aunque tenían un menor tamaño que en los controles, las capas se forman y las neuronas se posicionan correctamente en ellas. Sin embargo, se observaron defectos al analizar la capa nuclear externa. En particular, observamos que la distribución de conos dobles y bastones se redujo a parches discretos. Por otra parte, al observar la distribución de células ganglionares de la retina, encontramos células ubicadas en la capa nuclear interna, por fuera de su capa original. Finalmente, evaluamos la estructura de las capas plexiformes mediante el marcado de filamentos de actina y evidenciamos defectos en la organización y simetría de la capa plexiforme interna, particularmente en la región nasal. Nuestros resultados muestran que notch3 tiene un papel esencial en el correcto desarrollo de la retina del pez cebra.

SESIÓN 2 - N° 25

Caracterización neuroanatómica de áreas cerebrales vinculadas con el comportamiento reproductivo en un anuro autóctono

Clara Nieto, Paula Pouso

Unidad Académica de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de la República

Resumen:

En vertebrados, múltiples regiones cerebrales se encuentran asociadas al comportamiento reproductivo y a sus aspectos motivacionales. Estas regiones se disponen en la red cerebral del comportamiento social (RCCS) y en el sistema de recompensa mesolímbico (SRM). Destacaremos al área preóptica (APO) como parte de la RCCS y al núcleo accumbens (NAcc) en el SRM.

La vasotocina (AVT) es un nonapéptido hipotalámico presente en áreas del RCCS y SRM en vertebrados no mamíferos. Es importante destacar que este nonapéptido posee una estructura altamente conservada. En anuros, el AVT es un conocido modulador de la emisión de vocalizaciones durante el cortejo.

Boana pulchella es un anuro autóctono que durante la época reproductiva presenta actividad vocal flexible de los machos para atraer a las hembras. En esta especie no existen reportes descriptivos neuroanatómicos del APO y NAcc y tampoco se conoce la distribución de neuronas AVTérgicas en el APO y NAcc.

Nuestros objetivos fueron realizar la descripción neuroanatómica de áreas cerebrales sociales, con énfasis en las áreas del NAcc y el APO, e inmunoidentificar la presencia de neuronas y/o prolongaciones AVTérgicas en el NAcc y APO de machos vocalizadores de *B. pulchella*. Para lograr este objetivo, empleamos la captura de animales, el procesamiento de cortes seriados de cerebro para técnicas histológicas clásicas, inmunohistoquímica y adquisición de imágenes a través de microscopía confocal. Para la identificación de áreas cerebrales utilizamos atlas neuroanatómicos publicados en otras especies.

Los resultados mostraron que el APO está ubicado entre la comisura anterior y el quiasma óptico, con una extensión de 800 μm en dirección rostro-caudal. Se inmunoidentificó la presencia de fibras y somas AVT+ tanto en cortes rostrales como caudales.

El NAcc fue identificado en el tercio rostral de la pared ventromedial del telencéfalo, rodeando el vértice inferior del ventrículo. El NAcc se extiende aproximadamente 840 μm en sentido rostro-caudal. En cortes teñidos con azul de toluidina observamos somas redondeados, agrupados próximo al ventrículo. Los somas se agrupan de forma más compacta próximos a la luz ventricular y se dispersan a medida que se alejan del ventrículo. Se inmunoidentificaron fibras y escasos somas AVT+.

En el futuro investigaremos la morfometría de las neuronas AVTérgicas y su activación neuronal en respuesta a estímulos sociales.

SESIÓN 2 - N° 26

Defectos mecánicos llevan a la extrusión de células vivas durante durante la neurulación primaria en el embrión de pollo

Santiago A. Bosch Roascio (1,2), Julio Hernández (1) , Flavio R. Zolessi (2,3)

1: Sección Biofísica y Biología de Sistemas, Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

2: Grupo de Biología Celular del Desarrollo Neural, Sección Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de la República,

3: Institut Pasteur de Montevideo.

Resumen:

Durante la neurulación primaria el neuroectodermo inicialmente plano del embrión amniota se pliega y se fusiona dando forma al tubo neural, involucrando cambios morfológicos y contribuciones mecánicas tanto del neuroectodermo como de los tejidos adyacentes. Podemos intentar entender las condiciones mecánicas que permiten el plegado normal estudiando situaciones en las que este proceso falla. Por ejemplo, la activación farmacológica vía PMA de PKC produce defectos inusuales en el embrión de pollo: falla del cierre del tubo neural, alteración de la polaridad apico-basal, y eliminación de células del neuroepitelio hacia el lado apical en un proceso denominado “extrusión celular”. Este último se clasifica según si la célula eliminada está destinada a morir por apoptosis (extrusión apoptótica) o no (extrusión viva). Resultados previos indicaron que este caso podría ser de este último tipo, y que su origen podría estar en una des-regulación de la proteína MARCKS, que vincula el citoesqueleto de actina con la membrana plasmática.

Con el objetivo de comprender el origen de este defecto emprendimos una aproximación doble, realizando experimentos farmacológicos sobre embriones de pollo cultivados utilizando PMA y el inhibidor de la apoptosis QVD-OPh, y también experimentos *in silico* con un modelo mecánico de células epiteliales.

Mientras que no se observaron cambios frente a la situación control bajo tratamiento con QVD-OPh, el tratamiento con PMA (aún junto con QVD-OPh) indujo extrusión celular generalizada, así como alteraciones en la distribución de distintas proteínas de acumulación apical. En los embriones tratados solamente con PMA, a diferencia de los otros grupos, fue además normal observar indicios de muerte apoptótica. Por su parte, las simulaciones computacionales produjeron tejidos con morfología similar a la pseudoestratificada, así como tejidos con extrusión celular generalizada, dependiendo de la presencia de fuerzas relacionadas con la distinción entre el lado apical y basal.

Estos resultados indican que los diversos defectos inducidos por el tratamiento con PMA parecen ser independientes de la apoptosis, y que la extrusión apical así inducida es un ejemplo de extrusión viva. Finalmente, la extrusión celular observada podría estar siendo causada por una inestabilidad mecánica, prevenida en condiciones normales por mecanismos relacionados con el establecimiento de la polaridad apico-basal y de la morfología pseudoestratificada del neuroepitelio.

SESIÓN 2 - N° 27

Entendiendo las bases de la enfermedad de Parkinson: caracterización de células neurotóxicas asociadas con neurodegeneración dopaminérgica in vivo.

Agustina Dapuetto (1,2), Gabriel Otero (2), Ximena Stewart (1,2), Maximiliano Torres (1,2), Silvia Olivera-Bravo (2), Giselle Prunell (1,2)

1: *Laboratorio de Mecanismos de Neurodegeneración y Neuroprotección,*

2: *Departamento de Neurobiología y Neuropatología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay.*

Resumen:

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas en la Sustancia Nigra (SN). Aunque la importancia de la glía neuroinflamatoria reactiva en la muerte neuronal dopaminérgica se reconoce desde hace varias décadas, la evidencia que muestra claramente el papel de las células gliales en la patogénesis de la EP aún es limitada.

Para aportar evidencia de la hipótesis de que las células gliales desempeñan un papel significativo en la patogénesis de la EP, nuestro grupo de investigación ha estudiado las características de la glía reactiva derivada del daño (GRDD) obtenida de la SN de ratas inyectadas con 6-hidroxidopamina, un modelo ampliamente validado de EP. A diferencia de la glía obtenida de la SN normal, la GRDD sobrevivió y proliferó en cultivo. Los estudios inmunocitoquímicos indicaron que expresan marcadores tanto de astrocitos como de microglía, lo que sugiere un fenotipo mixto. Además, las células PC12 sobrevivieron cuando se cocultivaron con células gliales normales, pero no cuando se cocultivaron con DDRG. Finalmente, la GRDD fueron neurotóxicas para las células dopaminérgicas in vivo cuando se inyectaron en la SN de ratas control.

Estos hallazgos contribuyen a una mejor comprensión de las bases fisiopatológicas de la EP, sugiriendo un vínculo directo entre la disfunción glial y la neurodegeneración y destacan la modulación de la GRDD como un blanco terapéutico potencial para la EP.

SESIÓN 2 - N° 28

Propiedad anti-inflamatoria del Cannabidiol asociada a la sensibilización comportamental inducida por la combinación de cocaína y cafeína en ratones

Diego Flores Luna (1), Ximena López Hill (1), Analía Richeri (1), Sara Fabius (1), Gaby Martínez (1), Jessika Urbanavicius (1), Ronald McGregor (2), Cecilia Scorza (1)

1: *Departamento de Neurofarmacología Experimental del IIBCE.*

2: *Center for Sleep Research, Department of Psychiatry, School of Medicine, University of California*

Resumen:

El cannabidiol (CBD), un cannabinoide no psicotomimético de la planta *Cannabis sativa*, ha sido propuesto como candidato para el tratamiento del trastorno por uso de sustancias (TUS), específicamente para cocaína. Si bien los mecanismos que median sus acciones aún se desconocen, la propiedad anti-inflamatoria de CBD podría colaborar, ya que el tratamiento repetido con cocaína en animales induce procesos neuroinflamatorios que contribuyen a los cambios observados en el TUS. En nuestro laboratorio encontramos que, muestras de pasta base de cocaína (PBC) incautadas en Uruguay, estaban adulteradas con cafeína, un psicoestimulante ampliamente usado. Demostramos que la cafeína aceleró y potenció la expresión de la sensibilización comportamental inducida por cocaína en ratas, un fenómeno que subyace a los cambios neuroplásticos del circuito motivacional observado luego de la administración repetida de drogas psicoestimulantes. En este trabajo, hipotetizamos que la combinación de cocaína y cafeína (CocCaf, como símil del contenido químico de muestras de PBC) genera el fenómeno de sensibilización locomotora asociado a un aumento en los niveles plasmáticos de citoquinas pro-inflamatorias, y que ambas respuestas son atenuadas por el co-tratamiento con CBD.

Ratones machos adultos fueron co-tratados con CBD (20 mg/kg i.p./5 días) y CocCaf (5-2.5 mg/kg i.p./5 días), y sus respectivos controles, y la actividad locomotora se evaluó en un campo abierto con el software de video-seguimiento EthoVision XT 17.0. Los niveles de citoquinas en plasma fueron evaluados mediante un ensayo multiplex por citometría de flujo, usando el kit Mouse Inflammation Panel de Biolegend.

Los resultados indicaron hasta ahora que CocCaf es capaz de inducir el fenómeno de sensibilización locomotora, aunque CBD no atenuó, en términos generales, el desarrollo del mismo. En un análisis específico se identificaron 3 respuestas al CBD en combinación con CocCaf: 1) disminuída, 2) sin efecto, 3) potenciada. Se discutirán estos resultados. Por otro lado, aún no se evidencian cambios de citoquinas en animales con CocCaf y CBD en los niveles plasmáticos de citoquinas asociados a la sensibilización. Resta completar el N para las citoquinas plasmáticas.

SESIÓN 2 - N° 29

Desconexión sensorial durante el sueño: el caso particular del sistema olfativo

Diego Serantes (1), Diego Gallo (1), Antonella García (1), Joaquín González (1), Mateo Mendoza (1), Pablo Torterolo (1), Matías Cavelli (1, 2)

1: Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Av. General Flores 2125, Montevideo 11800, Uruguay

2: Department of Psychiatry, University of Wisconsin-Madison, 6001 Research Park Blvd, Madison, WI 53719, USA

Resumen:

Cada noche cuando nos dormimos nos desconectamos del ambiente que nos rodea. Esta desconexión sensoriomotora parcial es una característica definitoria del sueño. Por "desconexión sensoriomotora" entendemos que, en comparación con el estado de vigilia, la capacidad de responder a un estímulo se reduce durante el sueño, es decir, aumenta el "umbral de excitación".

A pesar de los riesgos obvios asociados con la capacidad reducida de responder a una amenaza potencial, dormimos muchas horas cada día, lo que sugiere que esta desconexión sensorial debe estar asociada a alguna de las funciones fundamentales que cumple el sueño.

Sin embargo, los mecanismos neuronales responsables de la desconexión sensorial aún no están claros. La mayoría de las teorías y evidencias al respecto proponen al tálamo y las cortezas cerebrales como los lugares específicos donde la transmisión sensorial es cortada o modulada durante el sueño. Sin embargo, en el olfato, una modalidad sensorial primitiva, la información no atraviesa el tálamo para arribar a su corteza primaria.

El sistema olfativo está compuesto principalmente por las cortezas olfativas y el bulbo olfatorio, los cuales se encuentran a solo dos y una sinapsis de distancia del mundo exterior, respectivamente. En la cavidad nasal, las células principales detectan los estímulos mecánicos y químicos provenientes del pasaje de aire durante cada ciclo respiratorio. La activación periódica de estas células genera un potencial eléctrico extracelular que se internaliza en distintas partes del cerebro, acoplado a la actividad neuronal en diversas áreas y resultando fundamental para la codificación sensorial en este sistema.

Recientemente, encontramos evidencia de que dicho potencial respiratorio y la actividad neuronal asociada se pierden durante el sueño y la anestesia. Utilizando diversas técnicas electrofisiológicas, evidenciamos que los potenciales de campo locales y las descargas neuronales se modulan a nivel del bulbo olfatorio cuando los animales entran en estado de ondas lentas, demostrando la presencia de "gating" a este nivel. Finalmente, encontramos evidencias preliminares que sugieren que este "gating" sensorial podría estar ocurriendo incluso antes del bulbo olfatorio, constituyendo la primera evidencia observable de un "gating" sensorial fuera del cerebro, directamente sobre el epitelio olfatorio.

SESIÓN 2 - N° 30

Caracterización de la conducta exploratoria frente a estímulos de diferentes valencias en peces eléctricos de descarga débil

Valentina Gascue (1), Federico Pedraja (2), Adriana Migliaro (3,4)

1: Sección Biofísica, Facultad de Ciencias.

2: Departamento de Neurociencias, Columbia University.

3: Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias.

4: Bases Neurales de la Conducta, IIBCE.

Resumen:

Los animales exploran su entorno poniendo en juego repertorios conductuales adaptados a su hábitat y a las características de cada especie. Este proceso disminuye la incertidumbre que el individuo tiene sobre el ambiente aumentando la cantidad de información. Los peces eléctricos de descarga débil toman información de su entorno mediante la emisión de señales eléctricas (DOEs) que activan receptores cutáneos. Los objetos cercanos bióticos o abióticos, incluyendo su propio cuerpo, deforman el campo eléctrico y generan imágenes eléctricas. La presencia de un coespecífico puede sensarse por este mismo mecanismo concibiendo al cuerpo como un objeto más (electrolocalización activa) o por la recepción de las corrientes generadas por ese segundo pez (electrolocalización pasiva). La exploración del entorno se acompaña de movimientos exploratorios específicos y de aumentos de la frecuencia de emisión de las DOEs. Dado que el cuerpo es a la vez el emisor, la estructura prerreceptorial y la superficie receptorial, es fundamental conocer de que manera sus movimientos acompañan la exploración. Con el objetivo de caracterizar los movimientos exploratorios y su asociación con la emisión de señales eléctricas se realizaron registros simultáneos de video y señales eléctricas de animales realizando exploración activa en diversos contextos. La conducta fue analizada de manera automática mediante un software entrenado (DeepLabCut) y la separación en categorías de posturas corporales (B-Soid). Nuestros datos muestran que los peces eléctricos modifican su conducta exploratoria en respuesta al contexto ambiental, así como en función de las características del objeto y su valencia social.

SESIÓN 2 - N° 31**El proceso apical (PAP) de las CSF-cNs de la médula espinal es un compartimiento subcelular especializado**

MI Rehermann (1), O. Trujillo-Cenóz (1), D Prieto (1), R Russo (1), FF Trigo (1)

1: Departamento de Neurofisiología Celular y Molecular, IIBCE-MEC

Resumen:

El proceso apical (PAP) de las CSF-cNs de la médula espinal es un compartimiento subcelular especializado. El canal central de la médula espinal (CC) de los vertebrados posee unas células especializadas que contactan íntimamente con el líquido céfalo raquídeo (LCR), conocidas las “cerebrospinal fluid-contacting neurons” (CSF-cNs). Estudios previos han revelado un posible rol secretor, y/o mecanoreceptor en ellas. Estas células podrían también detectar cambios de pH en el medio extracelular, ya que expresan canales del tipo PKD2L1 y ASICs, además de presentar actividad eléctrica frente a la estimulación mecánica. Las CSF-cNs presentan un proceso apical dendrítico (PAP) en forma de bulbo, que se proyecta hacia la luz del CC y entra en contacto con el LCR. Estudios previos postulan la existencia de cilios primarios en los PAP, encargados de detectar estímulos mecánicos. Sin embargo, las CSF-cNs y sus PAP se encuentran intercalados entre los endotelios, que poseen cilios y microvellosidades lo que hace dificultoso su estudio. Los datos existentes en la literatura presentan contradicciones conceptuales que nos han hecho dudar de su existencia. La importancia de este compartimiento y sus funciones nos ha hecho profundizar en su estudio, analizando la microanatomía del PAP y su relación con los endotelios. Para este análisis utilizamos una población de ratones transgénicos que expresan GFP bajo el control del promotor Gata3 (CSF-cN) y tortugas *Trachemys dorbigni*. Mediante inmunodetección de γ -Tubulina y microscopía electrónica de transmisión (MET) pudimos observar que la periferia del CC posee numerosos cuerpos basales que no pertenecen a los PAP y los cilios que observamos en la luz de CC pertenecen a los endotelios. Por medio de la microscopía electrónica de barrido (MEB) pudimos validar esta observación. La inmunodetección de la enzima adenilato ciclasa III (ACIII), un marcador de cilios primarios (9+0), y la MET confirmó que las CSF-cNs presentan cilios primarios internalizados en el soma pero no en el bulbo apical. Nuestros hallazgos electrofisiológicos apoyan la existencia de exocitosis vesicular. Las evidencias observadas sugieren que los PAP de las CSF-cNs son procesos sensoriales y no poseen cilios PAP en su superficie. En cambio, presentan una relación espacial íntima con cilios primarios y móviles (9+2) de sus células vecinas

