Memorias. VIII Encuentro Nacional de Neurociencias / IX Seminario Internacional de Neurociencias

ACTIVATION OF ALPHA1-ADRENOCEPTORS ENHANCES GLUTAMATE RELEASE ONTO VTA DA CELLS

Velásquez-Martínez MC^{1,2}; Vázquez-Torres R¹; Jiménez-Rivera CA¹

¹ Department of Physiology, University of Puerto Rico, Medical Sciences Campus. San Juan, Puerto Rico. ² Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Ventral tegmental area (VTA) plays a role in reward and motivational processes that facilitate the development of drug addiction. Glutamatergic inputs into the VTA contribute to dopamine (DA) neuronal activation related to reward and response-initiating effects in drug abuse. Alpha1-adrenoreceptors (α 1-AR) has been localized at presynaptic elements in ventral midbrain. Presynaptic α 1-AR activation enhances glutamate release in several brain regions. Therefore, we hypothesized that glutamate released onto VTA-DA neurons is modulated by pre-synaptic α 1-AR. Recordings were obtained from putative VTA-DA cells of male rats (28-50 days postnatal) using voltage-clamp techniques. Phenylephrine (10 μ M) and methoxamine (80 μ M), α 1-AR agonists, increased AMPA EPSCs amplitude evoked by electrical stimulation of afferent fibers ($p < 0.05$). This effect was blocked by prazosin (α 1-AR antagonist, 1 μ M). Phenylephrine decreased the paired-pulse ratio and increased spontaneous EPSCs frequencies but not their amplitudes suggesting a presynaptic action. No changes in miniature EPSCs (0.5 μ M TTX) were observed after phenylephrine's application which suggests that α 1-AR effect was action potential dependent. Normal extra- and intracellular Ca²⁺ concentration seems necessary for the α 1-AR effect since phenylephrine in low-Ca²⁺ ACSF and intracellular Ca²⁺ stores depletion (thapsigargin, 10 μ M) failed to increase the EPSCs amplitude. Chelerythrine (1 μ M, PKC inhibitor) but not Rp-cAMPS (11 μ M, PKA inhibitor) blocked the α 1-AR activation effect on EPSCs, indicating that PKC intracellular pathway is required. These results demonstrated that presynaptic α 1-ARs activation modulates glutamatergic inputs that affect VTA-DA neurons excitability. It is suggested that drug-induced changes in α 1-AR could be part to the neuroadaptations occurring in the mesocorticolimbic circuitry during the addiction process.

Keywords: *dopaminergic neurons; glutamate release; alpha-1 adrenoceptors; ventral tegmental area.*

ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE LOS EXTRACTOS DE SEMILLA DE UVA Y AGRAZ EN LA LÍNEA CELULAR DE NEUROBLASTOMA SHSY5Y Y CÉLULAS DIFERENCIADAS CON ÁCIDO RETINOICO

Hernández JJ; Martí M; Sequeda LG; Sutachan JJ; Albarracín SL

Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

Frutos de interés comercial como la uva isabella (*Vitis labrusca*) y el agraz (*Vaccinium meridionale*) son ricos en polihidroxifenoles conocidas moléculas con potencial antioxidante. El consumo de estas frutas se ha relacionado con efectos benéficos a nivel celular y por tanto en la prevención de diversas patologías como el cáncer y las neurodegenerativas (1-3). Dado que en condiciones normales y patológicas se producen radicales libres (RL) debe existir un delicado balance entre la producción y la inactivación de estos, debido a que pueden reaccionar con macromoléculas como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos causando daño oxidativo (4,5). En este trabajo se evaluó la capacidad antioxidante de dos extractos de *Vitis labrusca* y *Vaccinium meridionale*, en la línea celular de neuroblastoma SHSY5Y y en células diferenciadas con ácido retinoico. Los extractos fueron preparados por maceración en frío y posterior extracción por soxhlet y se determinó la capacidad antioxidante química por los métodos de DPPH y ABTS. Se evaluó la viabilidad celular por el método MTT y conteo por hemocitometro para identificar el efecto dosis respuesta con diferentes concentraciones de los extractos y se probó el efecto antioxidante en las mismas células sometidas a un insulto con rotenona 1M. En las concentraciones de 10 y 50 µg/mL de ambos extractos se evidenció una protección frente al insulto con rotenona. Estos resultados permiten identificar que los compuestos presentes en estos extractos, poseen una alta capacidad antioxidante, lo que podrá disminuir los efectos nocivos generados por el estrés oxidativo característico de las enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: *neuroblastoma, estrés oxidativo, actividad antioxidante, polihidroxifenoles.*

ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DEL EXTRACTO DE SEMILLA DE UVA EN CULTIVO PRIMARIO DE ASTROCITOS

Martí M; Barrera A; Sutachan JJ; Sequeda LG; Albarracín SL

Laboratorio de Neurobioquímica, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

Durante el metabolismo aeróbico se forman especies reactivas del oxígeno (ERO) que tienen un papel fundamental en diversas vías de señalización celular (1). Sin embargo, cuando los sistemas antioxidantes endógenos pierden la capacidad para inactivarlos, estos son capaces de causar daño oxidativo a proteínas, lípidos y ADN (2). En el presente trabajo se evaluó la actividad antioxidante del extracto de semilla de uva (ESU) (*Vitis labrusca*) en astrocitos en cultivo primario. El extracto se preparó en un dispositivo soxhlet y se determinó la capacidad antioxidante química mediante los métodos DPPH y ABTS (3). Se realizaron cultivos primarios de astrocitos a partir de cerebros de neonato de ratas Wistar. En las células se estableció la curva dosis-respuesta con diferentes

concentraciones de los extractos. Adicionalmente, los astrocitos fueron pre-tratados por 48 horas con ESU y luego sometidos a un insulto con rotenona 1 μ M. Se determinó la viabilidad celular por el método MTT y se evaluó la concentración de radicales superóxido. Los resultados muestran que hay un comportamiento de dosis-respuesta en las concentraciones 10, 50 y 100 μ g/ml del ESU y que a las concentraciones 50 y 100 μ g/ml se protege a los astrocitos frente al insulto con rotenona. Estos resultados son promisorios ya que en las enfermedades neurodegenerativas se ha descrito un aumento de EROs, por lo cual el uso de antioxidantes naturales constituye una alternativa para el tratamiento de estas patologías (4-5).

Palabras clave: *astrocitos, estrés oxidativo, defensa antioxidante, polifenoles.*

ANÁLISIS DE LOS DATOS CLÍNICOS Y GENÉTICOS DE PACIENTES COLOMBIANOS CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Guzmán Y⁶; Ortega J^{1,5}; Morales L^{1,8}; Mejía A¹; Segura L⁷; López L⁷; Niño L^{6,9}; Forero D^{1,5}; Pardo R^{1,2,5}; Arboleda G^{1,4,5}; Yunis J^{1,4,5}; Arboleda H^{1,3,5}

1 Grupo de Neurociencias e Instituto de genética. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. 2 Departamento de Medicina Interna. 3 Departamento de Pediatría. 4 Departamento de Patología. 5 Programa de Maestría en Neurociencias. 6 Programa de Maestría en Ingeniería de Sistemas. 7 Programa de Maestría en Estadística, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. 8 Department of Pharmacology, University of Alberta, Canada. 9 Departamento de Ingeniería de Sistemas y Computación, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurodegenerativo que como consecuencia genera la pérdida de memoria, dificultad para encontrar las palabras correctas cuando se está hablando y cambios de personalidad (1, 14, 15, 17), recientes estudios han mostrado que hay prevalencia de EA en Colombia y es aproximadamente de 1,3% en personas mayores de 50 años (21), además Colombia es uno de los países con más altos índices de trastornos mentales comparado con otros países (11), esto puede deberse a la combinación de factores genéticos y ambientales (28). El Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia ha estado llevando a cabo estudios de asociación de la enfermedad de Alzheimer en Colombia por cerca de diez años. En este estudio, una muestra de la población colombiana de 48 controles y 98 casos de individuos con EA, con variables tales como información socio-demográfica y algunas variables genéticas fueron analizados. El objetivo de esta investigación consiste en clasificar individuos con EA e identificar las características clínicas y genéticas asociadas con la presencia de la EA haciendo uso de técnicas basadas en inteligencia computacional. Algunos clasificadores basados en técnicas de inteligencia computacional fueron diseñados e implementados. Particularmente se emplearon algunos clasificadores tales como redes neuronales, maquinas de soporte vectorial y redes bayesianas. Una red neuronal perceptron multicapa obtuvo una clasificación de 73,9%, mientras que una máquina de soporte vectorial, usando kernel polynomial obtuvo 78,76% de clasificación.

Palabras clave: *enfermedad de alzheimer; redes bayesianas; datos clínicos; datos genéticos, pacientes colombianos.*

ANÁLISIS DE MUTACIONES EN LRRK2 EN PACIENTES COLOMBIANOS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Duque A, Yunis JJ, Arboleda H, Fernández W, Arboleda G

Grupos de Muerte Celular y Neurociencias, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia.

Las mutaciones en el gen LRRK2 son una causa común de enfermedad de Parkinson (EP) autosómica dominante y esporádica. En varias poblaciones latinoamericanas la frecuencia de la mutación LRRK2 p.G2019S fluctúa entre 2-3%, mientras que mutaciones en p.R1441C/G/H han sido reportadas solo en México. Determinar las frecuencias de las mutaciones LRRK2 p.G2019S y R1441C/G/H en pacientes colombianos con EP. Se analizó la frecuencia de las mutaciones LRRK2 p.G2019S y p.R1441C/G/H en 154 pacientes colombianos con EP (24 familiares y 130 esporádicos; 24 de inicio temprano y 130 de inicio tardío) y 162 controles normales. Las mutaciones fueron genotipificadas por PCR-RFLP utilizando la enzima SfcI para la mutación p.G2019S y con la enzima BstUI para las mutaciones p.R1441C/G/H. Los fragmentos fueron analizados en geles de agarosa y visualizados con bromuro de etidio. Se encontró la mutación LRRK2 p.G2019S en dos casos de inicio tardío de EP (1,3%; un hombre y una mujer) que presentan los signos clásicos de la EP, buena respuesta a L-Dopa, sin deterioro cognitivo, ni alteraciones del comportamiento. Uno de ellos presenta historia familiar de EP. Adicionalmente un control asintomático fue positivo para la mutación (0,6%) el cual no presenta historia familiar de EP (OR=2.118, p= 0.965). No se encontraron mutaciones en LRRK2 p.R1441C/G/H. Las mutaciones LRRK2 p.G2019S y p.R1441C/G/H no son un factor causal importante en paciente colombianos con EP, con frecuencias similares a lo encontrado en otras poblaciones latinoamericanas.

Palabras clave: *Parkinson, LRRK2, mutaciones, Colombia.*

Financiado por: Facultad de Medicina y DIB-Universidad Nacional de Colombia.

ANÁLISIS DE PROTEÍNAS DE BAJA SOLUBILIDAD POR MEDIO DE PROTEÓMICA CUANTITATIVA INTACTA - APLICACIONES AL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Londoño C¹; DeKroon R²; Mocanu M²; Booe J²; Hamlett E²; Osorio C²; Alzate O^{1,2}

1 Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín. 2 Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, Estados Unidos.

La baja solubilidad de muchas proteínas hace que sean sub-representadas o totalmente ausentes en experimentos de Proteómica, particularmente si se trata de experimentos de "Quantitative Intact Proteomics (QIP)". Este fenómeno es considerable cuando se están estudiando enfermedades neurodegenerativas, caracterizadas por la presencia de múltiples formas de proteínas de baja solubilidad ya que estas proteínas pueden formar agregados y depósitos característicos de los tejidos afectados en las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington. Nosotros empleamos un procedimien-

to, paso a paso, para mejorar la solubilidad de proteínas de tejidos genéticamente modificados con el gen humano de APOE. En esta presentación se discutirán estos métodos experimentales y los resultados que indican las diferencias entre tejidos con APOE3/3 humano comparados con tejidos con APOE4/4, como modelos de la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: *proteómica, Alzheimer, DIGE, APOE.*

APLICACIÓN DEL INTERFERÓN ALFA-2B RECOMBINANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA PARANOIDE

López-Saura P; Pérez Milán JF; Peña LY; Hernández V; Mojena DM; Ellis ML; Fernández O; Cordero JR; Tamayo I; García O; Rodríguez T; Mena V; Bandera A; Barrese Y; Uranga R; Cabrera JA; Martín M

Hospital Psiquiátrico de La Habana

La relación entre los interferones (INFs) y las enfermedades psiquiátricas, especialmente la esquizofrenia, se reporta desde cuatro puntos de vista: 1) altos títulos de interferones y presencia de infección viral en pacientes esquizofrénicos. 2) se le atribuye acción antidopaminérgica. 3) pobre capacidad de pacientes esquizofrénicos para producir INFs. 4) mejoría de síntomas reportada en pacientes esquizofrénicos tratados con INF en varios ensayos clínicos. En Cuba, basándose en resultados de estudios sistemáticos de más de cuarenta años en animales y en humanos que apoyan el origen inmunológico de esta psicosis y por ensayos clínicos previos en la aplicación del interferón alfa 2b recombinante humano en la esquizofrenia paranoide, se realizó por espacio de un año un estudio multicentro, aleatorizado, para evaluar la eficacia del fármaco en pacientes portadores de esquizofrenia paranoide de primer brote y más de un brote que se trataron con antipsicóticos clásicos, utilizando el SCAN como instrumento de entrevista, los cuales fueron divididos en dos grupos a los que se les agregó placebo e INF respectivamente. Los resultados demuestran reducción significativa en la frecuencia y duración de los brotes, así como una significativa menor cantidad de antipsicótico administrado al paciente durante el brote. Los resultados de la investigación sugieren que el INF alfa 2b recombinante humano puede ser aplicado, en combinación con antipsicóticos, en pacientes esquizofrénicos paranoides resistentes a tratamiento convencional o con intolerancia a la medicación antipsicótica.

ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS FUNCIONALES EN GENES CANDIDATOS Y CARACTERIZACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES CON TDAH EN EL CENTRO DE COLOMBIA

Pinto MC; Mejía A; Ortega J; Arboleda H; Vásquez RA

Universidad Nacional de Colombia, Maestría en Neurociencias, Grupo de Investigación en Neurociencias

El Trastorno por déficit de atención e Hiperactividad (TDAH) es un cuadro diagnóstico y clínicamente heterogéneo (1). La descripción de las condiciones que contribuyen a la presentación del TDAH, implica modelos explicativos, que consideren el complejo interjuego entre los factores biológicos, cognoscitivos-comportamentales y su interacción con el ambiente (2). Se buscó analizar la asociación de polimorfismos funcionales en genes candidatos (3) DAT1 VNTR 3' UTR y DRD4 VNTR Exón III y la caracterización neuropsicológica en función ejecutiva y atención, en un grupo de niños con TDAH. Se seleccionaron 32 pacientes y 51 controles, identificándose los marcadores genéticos mediante técnicas moleculares, y se aplicaron pruebas neuropsicológicas específicas, para establecer el perfil funcional. Los dos marcadores se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg. El genotipo homocigoto de 10 repeticiones (10/10) de DAT1, aparece con mayor frecuencia en los dos grupos (Casos: 0,85; Control: 0,70), manifestando un OR: 2,5 (IC 95%: 0,684- 9,133; p: 0,158). Para el polimorfismo DRD4, el genotipo homocigoto de 4 repeticiones (4/4) es el de mayor aparición, aunque en los casos comparte la frecuencia (0,38) con el genotipo 4/7, que presenta el OR más elevado (2,5 IC 95%: 0,827- 7,560 p: 0,1). Sin embargo, ninguno de los marcadores presenta una asociación significativa. Por el contrario, en el funcionamiento cognitivo se identifica que los dos grupos difieren significativamente en el rendimiento tanto intelectual global como en habilidades específicas relacionadas con la atención y la función ejecutiva, evidenciándose menores desempeños en velocidad de procesamiento, volumen atencional y memoria de trabajo.

Palabras clave: *TDAH, VNTR DAT1, VNTR DRD4, atención, funciones ejecutivas.*

B-SECRETASA 1 EN BALSAS LIPÍDICAS IMPIDE EL ACLARAMIENTO DE PHF-1 A TRAVÉS DEL SISTEMA AUOFÁGICO-LISOSOMAL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Piedrahita D¹; Castro-Alvarez JF¹; Hernández I^{1,3}; Bodreau R²; Villegas-Lanau A¹; Lopera F¹; Kosik KS³; Cardona-Gómez GP¹

1 Area de Neurobiología Celular y Molecular, Viral Vector Core and Gene Therapy, Grupo de Neurociencias de Antioquia, Facultad de Medicina, SIU, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. 2 Internal Medicine, Universidad de Iowa, Estados Unidos. 3 Neuroscience Research Institute, Universidad de California, Santa Barbara, Estados Unidos. b-secretasa-1 (BACE-1) se ha encontrado en balsas de lípidos 1, teniendo una estrecha correlación con niveles altos de colesterol, envejecimiento y trastornos cognitivos 2,3,5. BACE1 inicia el corte de APP y esto ha sido reportado como un inductor de taupatía en la enfermedad de Alzheimer (EA) 4,5. El mecanismo exacto de cómo BACE1 podría estar relacionado con la formación de PHFs no se ha explorado todavía.

En este estudio se confirmó que BACE1 y Hsc70 están aumentadas en cerebros humanos con EA y que ambas proteínas están de igual manera aumentadas y co-inmunoprecipitan en balsas lipídicas de cerebros de ratones 3xTg-AD. Además, se diseñó un shRNAmiR específico contra BACE1, el cual libera a Hsc70 de las balsas de lípidos hacia el citoplasma, reduce los niveles de Hsp90/p-Akt y disminuye los niveles de PHF-1 mediante la inducción de macroautofagia de manera independiente de la función proteosomal. Además, BacemiR incrementa significativamente los niveles de LC3-B el cual es bloqueado por 3-MA, bafilomicina y NH₄Cl, y favorece la asociación de Hsc70 y LAMP2, lo cual apoya la reducción de los niveles de tau soluble por medio de la inducción autofágica. Por otro lado, se aumentan los niveles de Bcl2/Beclina-1, pero no se revierten los niveles de β -amiloide y de tau insoluble cuando el tratamiento es administrado a corto término. En resumen, nuestros resultados sugieren por primera vez que BACE1 en balsas de lípidos impide el aclaramiento de PHF-1 mediante la inducción de la macroautofagia y la autofagia mediada por chaperonas.

Palabras clave: *b-secretasa-1, balsas lipídicas, tauopatía, macroautofagia, autofagia mediada por chaperonas, enfermedad de Alzheimer.*

Financiación: Colciencias 2007-2011 código 1115-04-18078

CARACTERIZACIÓN CELULAR DE LOS EFECTOS DE LA ASOCIACIÓN MELOXICAM-ATORVASTATINA EN UN MODELO DE ISQUEMIA CEREBRAL POR TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL EN RATAS WISTAR

Hernández M; Trujillo L; Céspedes A

Grupo de Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas Universidad del Tolima, Ibagué, Colombia

El accidente cerebrovascular es la primera causa discapacitante y la tercera causa de muerte en Colombia y en el mundo, siendo la isquemia cerebral por tromboembolismo la forma más frecuente. Se determinaron los efectos de la embolización arterial por coágulo autólogo sobre la respuesta neuronal y astrogliar, así como del tratamiento con atorvastatina (ATV), meloxicam (MELOX) y su asociación, en corteza somatosensoria, zona paraventricular, CA1 del hipocampo y núcleos talámicos de ratas Wistar. Se utilizaron 42 machos de 235 g de peso promedio, distribuidos aleatoriamente en 4 grupos isquémicos y 4 simulados (controles). Los tratamientos fueron: placebo, ATV, MELOX y ATV+MELOX en isquémicos y simulados. A 24 horas post-isquemia, se evaluó la actividad enzimática mitocondrial y la extensión del infarto con trifetil tetrazolium (TTC) y a 112 horas postisquemia, la supervivencia celular con azul de toluidina (Nissl), la población neuronal con el anticuerpo antinuclear neuronal (NeuN) y la reactividad astrocitaria con el anticuerpo de proteína ácida glial fibrilar (anti-GFAP) mediante inmunohistoquímica convencional. Se evaluó la extensión y distribución del infarto, la densidad neuronal, la organización celular y la respuesta astrocitaria post-isquemia; ATV y ATV+MELOX, mantuvieron la organización celular, disminuyeron la pérdida neuronal y la extensión del infarto. El meloxicam redujo el edema inflamatorio preservando la organización y tamaño celular, aunque no la pérdida neuronal. ATV y MELOX únicos o asociados redujeron la hiperreactividad astrogliar, modulando la interacción neuroglial,

lo cual sugiere un restablecimiento del equilibrio entre grupos celulares y, en consecuencia, un efecto neuroprotector potenciado frente a la isquemia cerebral.

Palabras clave: *isquemia, tromboembolismo, atorvastatina, meloxicam, inmunohistoquímica.*

CLASIFICACIÓN DE DATOS GENÉTICOS SOBRE ALZHEIMER CON BASE EN MÁQUINAS DE SOPORTE VECTORIAL

Salazar D^{1,2}; Salazar JC^{1,2}; Vélez JI²

1 Escuela de Estadística, Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín. 2 Grupo de Investigación en Estadística, Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín.

La clasificación de objetos es un problema muy común en el trabajo estadístico aplicado. Si se tiene un conjunto de datos X correspondientes a una muestra de una población en el que cada uno de sus elementos pertenece a una de dos clases, el objetivo de los métodos de clasificación es determinar a cuál de esas dos clases pertenecería una nueva observación. Uno de los métodos más utilizados es la regresión logística (RL); su validez y desempeño han sido ampliamente demostrados en la literatura. Recientemente, las Máquinas de Soporte Vectorial (SVM), un método alternativo basado en procesos numéricos, proporciona un enfoque diferente a la solución de este problema. En este trabajo se expondrán los principios básicos de RL y SVM; luego se comparan, vía simulación estadística, para dar respuesta a la pregunta de cuál es más recomendable para discriminar cuando la población puede clasificarse en dos categorías. Finalmente se presentará una aplicación con datos provenientes de micro arreglos en los que se midieron los niveles de expresión de genes, provenientes de estudios relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: *máquinas de soporte vectorial, regresión logística, clasificación, Alzheimer, genética.*

CLASIFICADOR BAYESIANO PARA LA DETERMINACIÓN DE PATRONES EN MARCADORES GENÉTICOS DE PACIENTES COLOMBIANOS CON ALZHEIMER

Ospina A^{1,6}; Ortega J^{1,5}; Morales L^{1,8}; Mejía A¹; Guzmán Y⁶; Segura L⁷; López L⁷; Niño L⁶; Forero D^{1,5}; Pardo R^{1,2,5}; Arboleda G^{1,4,5}; Yunis J^{1,4,5}; Arboleda H^{1,3,5}

1 Grupo de Neurociencias e Instituto de Genética. Universidad de Colombia, Bogotá, Colombia. 2 Departamento de Medicina Interna. 3 Departamento de Pediatría. 4 Departamento de Patología. 5 Programa de Maestría en Neurociencias. 6 Programa de Maestría en Ingeniería de Sistemas. 7 Programa de Maestría en Estadística, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. 8 Department of Pharmacology, University of Alberta, Canada.

Con el objeto de analizar la información proveniente de los procesos de secuenciación de cadenas de ADN en pacientes con enfermedad de Alzheimer, se han realizado estudios en las áreas

de bioinformática y aprendizaje de máquina que permiten extraer conocimiento para describir el comportamiento de los datos o para predecir las tendencias futuras de los mismos. Una de las metodologías usadas para este fin es la clasificación, que consiste en predecir una variable partiendo de un conjunto de datos dado (conjunto de entrenamiento), que en este caso está conformado por un grupo de marcadores genéticos ubicados en seis genes comprometidos en la enfermedad de Alzheimer, y seleccionados por el grupo de investigación en Neurociencias de la Universidad Nacional, para el proyecto Bicentenario. Particularmente en este estudio, se toma como fundamento la teoría bayesiana que brinda el soporte estadístico para diseñar un clasificador capaz de determinar si la entrada, que corresponde a los polimorfismos de nucleótido simple de un nuevo paciente, puede catalogarlo como portador o no de la enfermedad. Los conjuntos de entrenamiento y prueba son seleccionados al azar de la muestra y son utilizados mediante validación cruzada. La implementación del clasificador se realiza en un software libre para aprendizaje de máquina y se obtiene un porcentaje de precisión aproximada en cada clase de 85%. La validación del clasificador se realiza mediante el uso de la metodología multivariante regresión logística utilizando el mismo conjunto de entrada, pudiéndose evidenciar la eficiencia del método bayesiano.

Palabras clave: *enfermedad de Alzheimer, clasificador bayesiano, marcadores genéticos.*

COMPARACIÓN NEUROPATOLÓGICA, NEUROPSICOLÓGICA E IMAGENOLÓGICA ENTRE ALZHEIMER ESPORÁDICO Y LA MUTACIÓN EN PS1 E280A

Trujillo-Rodríguez D^{1,2}; Sepúlveda-Falla D^{2,3}; Arboleda H¹; Glatzel M²; Lopera F³

1 Grupo de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. 2 Institute of Neuropathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. 3 Neuroscience Group of Antioquia, Faculty of Medicine, University of Antioquia, Medellín, Colombia.

En este estudio descriptivo de serie de casos se comparan las características neuropatológicas, neuropsicológicas e imagenológicas de dos grupos de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD); uno esporádico (SAD) y uno familiar de portadores de la mutación en PS1 E280A (FAD). Para ello se tuvo acceso a 460 secciones deparafinizadas de tejido cerebral y a los registros clínicos e imagenológicos de 23 pacientes provenientes del Neurobanco del grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia. En la comparación neuropatológica se observó que los SAD presentan más depósitos, pero de menor tamaño, de A β comparados con FAD en corteza temporal y occipital, y correlacionan la duración de la enfermedad y la patología neurofibrilar en corteza temporal. En los FAD se observó depósitos A β más extensos en corteza frontal, temporal, parietal y cerebelo; junto con mayor señal total de A β en cerebelo. En la cuantificación de proteína Tau hiperfosforilada (pTau), FAD presenta mayor acumulación en corteza frontal, parietal, occipital y cerebelo, y se encontraron correlaciones entre peso encefálico, duración de la enfermedad y acumulación de pTau en corteza temporal. En la comparación neuropsicológica se observaron diferencias significativas en los puntajes absolutos en memoria, particularmente en el recobro inmediato en la

tarea de memoria de palabras y el recobro a largo plazo. La comparación imagenológica no reveló diferencias significativas en la presencia de atrofia cortical, atrofia hipocampal, distancia fimbrio-subicular ni distancia interuncal al análisis semicuantitativo.

Palabras clave: *Alzheimer familiar, neuropatología, placas amiloides, ovillos neurofibrilares.*

DATOS INICIALES: QUEJA DE MEMORIA EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS Y EL POSIBLE EFECTO DEL ESTRÉS

Alonso Mayorga KA¹; Ramírez Rojas CA²

1 Departamento de Fisioterapia, Universidad Nacional de Colombia. 2 Maestría en Neurociencias, Universidad Nacional de Colombia.

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad rara (1/10.000 habitantes). De etiología desconocida, una alteración de tipo autoinmune y ciertos factores genéticos parecen ser los responsables de la patogenia de la enfermedad, que afecta la unión entre el músculo y el nervio, en el cual el propio sistema inmunológico ataca los receptores post-sinápticos de acetilcolina, bloqueando la transmisión en la placa motora. Los pacientes con MG suelen tener quejas subjetivas de memoria, surgiendo la pregunta si dichos pacientes pueden presentar este problema. Para tal fin, con nueve pacientes voluntarios con MG generalizada en estadio IIa y IIb, se realizó una evaluación inicial de diferentes aspectos cognitivos, principalmente memoria. Los resultados obtenidos no muestran que dichos pacientes tengan problemas cognitivos. La queja de memoria no se corresponde con las evaluaciones, los resultados mostraron niveles de evocación a corto y largo plazo bastante similar a personas controles. La queja de memoria parece no estar relacionada directamente con la MG o con tratamientos de la sintomatología. Al parecer, los pacientes presentan alteraciones en la conciencia de su esquema corporal, reflejándose en ideas acerca de las actividades que puede realizar su cuerpo y estados motivacionales que ello causa, lo que a su vez parece impactar negativamente en la alostasis y generar respuestas de estrés agudo que afectarían la memoria. Para finalizar, por el tipo de estudio y las condiciones individuales de los participantes, son necesarias más investigaciones en pacientes con MG, estableciendo la hipótesis si el estrés generado por su condición afecta la memoria.

Palabras clave: *Miastenia Gravis, memoria, conciencia corporal, alostasis, estrés.*

DE LA PSICOPATÍA ADAPTATIVA, EL APRENDIZAJE SOCIAL Y LA EMPATÍA A LA RELACIÓN INTERPERSONAL SEGÚN LYKKEN

Vasco AM

Lykken (2000) y Hare (2002) han desarrollado interesantes aportes a la psicología cognitiva y la neurociencia forense. Nuestro cerebro aprende y nuestra mente evoluciona, ya Darwin con su

teoría evolucionista y Francis Galton lo habían predicho. Watson (1913), Skinner (1948) y Sutherland (1924) invitan a pensar en los constructos teóricos criminológicos (teniendo claras las variables que integran las funciones biológicas, cognitivas y el medio social), en donde lo somático, lo sociocultural, las capacidades intelectuales y las emociones marcan la respuesta en el curso de reacciones conductuales. Aprendizaje conductual, en términos sociales y de aprobación del medio (Bandura, 1960), tomando presente el estudio y campo neurocientífico, arroja importantes herramientas en el uso de una teoría que sugiere el marco de respuestas sociales producto de sociedades positivas frente a negativas y de sujetos positivos frente a negativos. El proceso de información, las funciones ejecutivas y las respuestas emocionales constituyen la evolución a nivel subcortical que experimenta un individuo y que desde la neurociencia forense permitiría hablar de una marcada diferencia entre trastornos disejecutivos, lesiones amígdalo-hipotalámicos y desarrollo de trastornos que proceden desde la línea de factores intervinientes en primera infancia (TDAH), infancia (Trastorno negativista desafiante), adolescencia (trastorno disocial) y adultez (trastorno antisocial o psicopatía adaptativa). Indudablemente son los elementos bio-psico-fisiológicos los que participan en el proceso de reacciones conductuales y comportamentales, en donde el cerebro es el gestor de impulsos y su capacidad cognitiva es el proponente a respuestas conductuales y cognitivas en la excitación que genera la agresión hacia otros.

Palabras clave: *neurociencia, cognición social, psicopatía adaptativa, empatía, aprendizaje social.*

DETERMINACIÓN DE CAMBIOS EN EL PERFIL PROTEÓMICO DEL HIPOCAMPO DE RATAS EXPUESTAS AL LABERINTO EN CRUZ ELEVADO BAJO CRITERIO DE APRENDIZAJE

Hernández V¹; Torres R¹; Conde C²

¹ Grupo de investigación en Bioquímica y Microbiología, UIS, Escuela de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Industrial de Santander (UIS). ² Grupo de Investigación en Neurociencias y Comportamiento, UIS-UPB.

La ansiedad se evidencia mediante comportamientos innatos o aprendidos como resultado de la exposición a un peligro (1). El aprendizaje origina alteraciones neurofisiológicas que modifican la síntesis de proteínas (2). Ratas re-expuestas al Laberinto en Cruz elevado (LCE) presentan manifestaciones comportamentales dependientes de una primera exposición; este fenómeno se cree que es debido a la recuperación del aprendizaje aversivo asociado con la exploración inicial (3). El presente trabajo evaluó el efecto de la intensidad del estímulo de estrés sobre la expresión de proteínas del hipocampo de ratas expuestas al LCE. Ratas macho Wistar se expusieron al LCE bajo criterio de aprendizaje; posteriormente fueron decapitadas, se removió el hipocampo y homogenizó en buffer de lisis. Las proteínas solubilizadas fueron cuantificadas por el método de Bradford y se separaron mediante electroforesis SDS-PAGE-2D. Las imágenes de los geles se analizaron mediante el software PD-Quest. Se determinó lateralidad en el hipocampo, proteínas expresadas diferencialmente en los hemisferios derecho e izquierdo en función del estímulo estresor; disminución en la cantidad de proteínas expresadas en tiempos cortos de exposición e incremento de la expresión de proteínas a mayor tiempo. Se halló una correlación directa esta-

dísticamente significativa, entre la cantidad de proteínas detectadas y la intensidad del estímulo estresor, mostrando que hay familiarización y/o adaptación al nuevo ambiente lo que permite regular la expresión de proteínas. Además, se hallaron nuevas síntesis vinculadas a la consolidación de la información adquirida, lo cual evidencia que se requiere síntesis de proteínas para el aprendizaje del comportamiento de evitación inhibitoria en el LCE.

Palabras clave: *ansiedad-aprendizaje, hipocampo, electroforesis 2D.*

DISEÑO DE FORMATO DE EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIDAD EN RATAS CON LESIÓN MEDULAR

Niño J¹; Sánchez M¹; Muñoz AM¹; Acosta M²; Gómez RM¹

1 Grupo de Neurociencias US. Universidad de la Sabana. 2 Grupo de Neurociencias US Facultad de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de la Sabana.

La evaluación de la sensibilidad, como parte de un examen neurológico completo contribuye a mejorar el diagnóstico y pronóstico de lesiones medulares, permitiendo determinar la severidad de la lesión, localizar e identificar la integridad de las vías sensoriales y motoras involucradas, así como el grado de recuperación posterior a un tratamiento. El grupo Neurociencias US ha trabajado en un modelo de lesión medular in vivo, usando la Escala Motora de BBB para la evaluación de la función locomotora; sin embargo, se evidenció la falta de un formato que permita registrar las alteraciones sensoriales en los distintos momentos de recuperación. Para el diseño del formato se tomó el más completo encontrado en la literatura y se realizaron las modificaciones pertinentes, a partir de observaciones durante evaluaciones locomotoras previas, así como teniendo en cuenta el modelo de lesión medular usado por el grupo. Con el fin de validar el formato de evaluación diseñado, se usarán 24 sujetos experimentales, 18 de estos con lesión medular entre T8-T10 y 4 controles, correlacionando los resultados con los obtenidos en la Escala Motora de BBB.

Palabras clave: *Escala Motora de Basso, lesión medular in vivo, vías sensoriales y motoras.*

DISEÑO Y MODELACIÓN IN SILICO DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE CDK5 IMPLICADA EN LA HIPERFOSFORILACIÓN DE TAU

Uribe-Arias A¹; Castro-Álvarez JF¹; Mejía D²; Cardona-Gómez GP¹

1 Grupo Neurociencias de Antioquia, Área de neurología celular y molecular. Univesidad de Antioquia. 2 Grupo Biofísica. Universidad de Antioquia.

La enfermedad de Alzheimer es la causa de demencia senil más común en el mundo, uno de sus principales cambios patológicos es la acumulación intracelular de la proteína Tau hiperfosforilada. La fosforilación de esta proteína es regulada por múltiples quinasas y fosfatasas y del equilibrio

entre estas depende su adecuada función o su agregación. CDK5 es una de las principales quinasas implicadas en la fosforilación de Tau, tiene una acción directa, fosforilando diversos residuos y regula una serie de sustratos como otras quinasas y fosfatasa que de manera análoga tienen influencia en la fosforilación de Tau. Aún se desconoce cómo la interacción entre CDK5 y sus sustratos puede promover la fosforilación de Tau y se hace necesario realizar abordajes metodológicos diversos que permitan un análisis en conjunto de las proteínas implicadas. Para analizar el efecto de las quinasas, fosfatasa y otras proteínas implicadas en la hiperfosforilación de Tau se diseñó y modeló *in silico*, la vía de señalización de CDK5 involucrada en la regulación de Tau. Las simulaciones realizadas reprodujeron de manera aproximada las condiciones basales de fosforilación de la proteína Tau y el aumento en su fosforilación en una condición excitotóxica relacionada con el aumento de calcio. También se observó que la regulación que ejerce PP2A y GSK3 β en la fosforilación de Tau es fundamental en condiciones basales, el papel protagónico que tiene CDK5 en condiciones de excitotoxicidad y cómo el silenciamiento de GSK3 β y CDK5 juntos pudo revertir una condición patológica que simula condiciones de la EA.

Palabras clave: *enfermedad de Alzheimer, proteína Tau, CDK5, biología de sistemas, modelación in silico.*

Financiación: Colciencias 2011-2013 código 111551928905.

EFFECTO DE LA INFECCIÓN CON EL VIRUS DE LA RABIA SOBRE LA EXPRESIÓN DE DOS PROTEÍNAS DE ENLACE DEL CALCIO EN EL BULBO OLFATORIO DE RATONES

Santamaría G^{1,2}; Hurtado AP^{1,2}; Monroy-Gómez J²; Torres-Fernández O^{1,2}

1 Grupo de Morfología Celular, Instituto Nacional de Salud. 2 Departamento de Biología, Universidad INCCA de Colombia.

En mamíferos, el bulbo olfatorio es un órgano importante para la supervivencia. Las proteínas de enlace del calcio calbindina (CB) y parvalbúmina (PV) están presentes selectivamente en algunos tipos de neuronas. Se evaluó la inmunorreactividad (ir) de CB y PV en el bulbo olfatorio de ratones ICR. Un grupo de animales se inoculó con virus CVS por vía intramuscular y un segundo grupo se dejó como control. Cuando los ratones infectados alcanzaron un estado avanzado de la enfermedad, todos los animales se anestesiaron y se sacrificaron por perfusión intracardíaca con paraformaldehído. Se extrajeron los bulbos olfatorios y, en un vibrátomo, se realizaron cortes coronales de 50 micrómetros de espesor. Estos se sometieron a reacciones inmunohistoquímicas para revelar la presencia de CB y PV. En el grupo control se observaron neuronas CB-ir con inmunotinción muy notoria en la capa glomerular y con menor intensidad en las células mitrales. Las células PV-ir se distribuyeron en la capa plexiforme externa y fue marcada la inmunotinción en las células mitrales. En los animales infectados la inmunorreactividad para CB y PV aumentó especialmente en la capa glomerular. En estudios anteriores no se habían reportado células mitrales CB-ir y PV-ir en ratones. Además, se confirmó el incremento en la expresión de PV inducido

por la rabia previamente reportado para la corteza cerebral, mientras que el aumento de la CB-ir provocado por la infección en el bulbo olfatorio contrasta con estudios anteriores en los que se había demostrado pérdida en otras áreas encefálicas.

Palabras clave: *bulbo olfatorio, calbindina, parvoalbúmina, virus de la rabia.*

EFECTO DE LA TOXINA DEL ESCORPIÓN AZUL (*ROPHALORUS JUNCEUS*) ESCOZUL® EN UN MODELO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON EN RATAS WISTAR

Gutiérrez J; Francis L

La toxina del escorpión azul (*Rophalorus junceus*), "escozul", se ha utilizado con gran éxito en enfermedades que en la actualidad no tienen cura aparente, entre ellas el cáncer y enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, sin que existan evidencias experimentales que expliquen o justifiquen la acción de esta toxina sobre las enfermedades degenerativas. Con el fin de evaluar la acción del escozul sobre un modelo experimental de enfermedad de Parkinson se utilizaron ratas Wistar machos parkinsonizadas a través de una inyección unilateral, vía intracerebral de 6-OHDA para provocar una lesión degenerativa por excitotoxicidad (Blanco.2005). Se estudiaron dos grupos con tratamiento a dos tiempos al mes e inmediato a la lesión, con dosis por 15 días (50 mg/kg) de escozul y se evaluó la capacidad motora a través de pruebas de habilidad manual y rotación inducida por anfetamina. Se evidenció una correlación entre estas dos pruebas conductuales debido a que en los grupos evaluados, los animales que tuvieron el tratamiento aplicado inmediato mostraron un menor déficit en la extremidad contralateral a la lesión en la prueba de habilidad manual (Pavon, 1998), de igual manera la inyección con anfetamina este grupo en comparación registró un menor número de rotaciones demostrando una posible acción neuroprotectora del escozul sobre las neuronas dopaminérgicas; asimismo, el nivel de degeneración o regeneración celular se estudia a través de del inmunomarcaje de tiroxina hidroxilasa (TH).

Palabras clave: *escozul, Parkinson, neuroprotección, 6OHDA.*

EFECTO DEL ALERTAMIENTO EMOCIONAL SOBRE LA APRECIACIÓN DEL HUMOR EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

Botelho S¹; Castellanos Suárez L¹; Chacón Arenas YF¹; Agudelo Vélez DM²

1 Universidad Pontificia Bolivariana. 2 Universidad de los Andes.

Algunos estudios que relacionan la apreciación del humor y el alertamiento emocional generalmente han proporcionado resultados inconsistentes y contradictorios, sugiriendo que el alertamiento afectaría la apreciación, pero dejando aún el interrogante acerca de cuál sería su efecto

(1-2). El objetivo principal del estudio fue evaluar el efecto del alertamiento emocional sobre la apreciación del humor en universitarios, planteando que la apreciación disminuiría en el grupo sometido al alertamiento emocional producido por la versión emocional de la exposición a la Prueba Auditivo-Visual (3). Se seleccionaron cien adolescentes, asignados aleatoriamente a dos grupos, uno experimental y otro control. Respondieron a la MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, la Positive and Negative Affect Schedule, el State-Trait Cheerfulness Inventory, las Formas A y B de la Escala de Apreciación del Humor, y de acuerdo con el grupo de asignación, presenciaron una historia auditivo-visual diferente. Los resultados muestran reducción en la apreciación del humor posterior a la presentación de la historia; sin embargo, la apreciación también disminuyó en el grupo control, y no difirió significativamente en la comparación intergrupos. Adicionalmente, los adolescentes se caracterizaron por mayor afecto positivo y alegría, rasgos que correlacionaron y predijeron débilmente la apreciación de algunos tipos de humor.

Palabras clave: *apreciación del humor, alertamiento emocional, adolescencia.*

EFFECTO DEL TNF- α EN LA VIABILIDAD CELULAR Y LAS VÍAS PI3K/AKT Y MAP KINASAS, EN UN MODELO IN VITRO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Bautista E; Martínez D; Jaramillo J; Arboleda H; Arboleda G

Grupos de Muerte Celular y Neurociencias, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, en la que se ha encontrado paso de linfocitos activados a través de la barrera hematoencefálica. La producción de citoquinas por linfocitos Th1, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , se ha asociado con procesos de desmielinización en esta enfermedad. El objetivo de este trabajo es estandarizar un modelo in vitro utilizando la línea celular de oligodendrocito humano MO3.13, e investigar el efecto del TNF- α en la viabilidad celular mediante ensayos de WST-1 y LDH, y las vías intracelulares PI3K/AKT y MAP kinasas, mediante western blot. Los hallazgos sugieren que el TNF- α por sí solo, no es capaz de afectar la viabilidad en esta línea celular. Sin embargo, se ha visto que hay otras citoquinas involucradas en los procesos de desmielinización como la interleuquina 17, que es mediada por linfocitos Th17, y la adición de esta molécula podría tener efectos potenciadores en el TNF- α , produciendo sinergismo, afectando las vías mencionadas. Financiado por: Colciencias, y DIB-Universidad Nacional de Colombia.

Palabras clave: *esclerosis múltiple, factor de necrosis tumoral, oligodendrocito, apoptosis.*

EFFECTO DEL TRASPLANTE DE CELULAS MADRE MESENQUIMALES GFP + SOBRE EL DETERIORO DE LA ACTIVIDAD MOTORA Y LOS PROCESOS COGNITIVOS EN UN MODELO DE PARKINSON EN RATA

Alcázar JP; Bayona AY, Quintero JA; De los Reyes LM; Francis L

Grupo Modelos Experimentales para las Ciencias Zoológicas. Facultad de Ciencias. Universidad del Tolima

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa después de la enfermedad de Alzheimer. Las estructuras directamente afectadas por la enfermedad EP son las neuronas dopaminérgicas, en la parte compacta de la sustancia negra que producen fundamentalmente desórdenes del sistema motor y enlentecimiento cognitivo. El trasplante de células madre, es una alternativa restaurativa para las personas que padecen esta enfermedad, que tiene como objetivo la sustitución de las células disfuncionales por nuevas neuronas dopaminérgicas que debe mejorar significativamente la vida de los pacientes aquejados por este desorden. En este estudio evaluó el efecto neurorestaurativo del trasplante de células madre mesenquimales GFP+ humanas (MSCh-GFP+) en un modelo experimental de EP. Se utilizaron ratas Wistar machos de 200 a 250 g, a las que se les realizó una lesión unilateral con 6OHDA (grupo experimental (n=15) y control positivo; n=10)), luego se les trasplantó las MSCh-GFP+, en dos puntos estereotáxicos estriatales, un grupo de animales intactos sirvieron como control (control negativo; n=10). A los animales se les realizó el test neurológico, dos pruebas motoras (rotación inducida por agonista dopaminérgico y barra transversal) y una prueba cognitiva (Test de Barnes modificado); además se desarrolló el estudio ensayos de inmunofluorescencia para tiroxina hidroxilasa (TH), proteína verde fluorescente (GFP), Proteína nuclear neuronal (NeuN) y ácido glutámico decarboxilasa (GAD). Los estudios comportamentales muestran una recuperación motora parcial y una recuperación cognitiva tres meses después del trasplante, mientras que los estudios inmunohistoquímicos se adelantan para establecer la correlación celular y funcional del trasplante.

Palabras clave: *enfermedad de Parkinson, ratas Wistar, 6OHDA, MSCh-GFP+; deterioro motor, deterioro cognitivo; tiroxina hidroxilasa.*

EFFECTO DIFERENCIAL DE DOS VÍAS DE INOCULACIÓN DEL VIRUS DE LA RABIA SOBRE LA EXPRESIÓN DE CALBINDINA Y PARVOALBÚMINA EN LA MÉDULA ESPINAL DE RATONES

Monroy-Gómez J; Torres-Fernández O

Grupo de Morfología Celular, Instituto Nacional de Salud, Bogotá

Aunque la rabia es una enfermedad neurológica, el conocimiento sobre los mecanismos patogénicos de esta infección viral en el sistema nervioso central es escaso (1). En este trabajo presentamos los primeros hallazgos sobre el efecto de esta infección en la expresión de calbindina (CB) y parvoalbúmina (PV) en la médula espinal y cómo influye la ruta de inoculación del virus.

Se inocularon ratones de la cepa ICR, con virus CVS, por vía intracerebral (ic) o intramuscular (im) con grupos control por cada vía de inoculación. Los animales se anestesiaron y sacrificaron, mediante perfusión cardíaca con paraformaldehído, cuando los inoculados alcanzaron la fase terminal de la enfermedad. Se extrajeron las médulas espinales y se obtuvieron cortes transversales de 50 μm de espesor en un vibrátomo. Estos se procesaron mediante inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales anti-CB y anti-PV. La inmunorreactividad (ir) se evaluó con ayuda de un programa de análisis de imágenes mediante conteos celulares y densitometría. Se observaron diferentes patrones de inmunotinción para los dos marcadores con cada una de las vías de inoculación del virus. La infección por la ruta intracerebral provocó disminución del número de células CB+ mientras que la infección intramuscular parece inducir un aumento en la expresión de esta proteína. La inmunorreactividad a PV se incrementó en el material infectado por cualquiera de las dos rutas de inoculación del virus. Estos resultados coinciden, en parte, con estudios previos en donde se evaluaron estos dos marcadores neuronales en diferentes áreas encefálicas (2-3) y sugieren un efecto de la rabia sobre el metabolismo del calcio.

Palabras clave: *virus de la rabia, calbindina, parvoalbúmina, médula espinal.*

EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN A ESTRÉS AGUDO EN LA EJECUCIÓN DE TAREAS DE OMISIÓN DE RECOMPENSA EN RATAS WISTAR

Prado M¹; Papini M²; Ortega L²; Gutiérrez G¹; Lamprea M¹

1 Departamento de Psicología, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, Colombia. 2 Departamento de Psicología, Texas Christian University, Texas, Estados Unidos.

El objetivo del presente trabajo fue determinar los efectos de la exposición a estrés agudo por restricción motora en dos situaciones de omisión de recompensa en ratas Wistar. En el primer experimento, veintiún sujetos fueron expuestos al protocolo de estrés treinta minutos antes de la extinción de una tarea espacial en el laberinto circular de Barnes. Durante la extinción, todos los animales mantuvieron la preferencia por el agujero meta al tiempo que disminuyeron los demás indicadores de aprendizaje, pero aquellos expuestos a estrés realizaron una mayor cantidad de exploraciones a los agujeros diferentes al meta y una mayor deambulación al comienzo del proceso de extinción. En el experimento 2 se emplearon ochenta sujetos entrenados durante diez días para consumir una solución de sacarosa a 32% o a 4%. El día once ambos grupos recibieron una concentración de 4% de sacarosa, previa exposición al protocolo de estrés. La restricción no modificó la tasa de consumo en ninguno de los grupos. Los resultados sugieren que el estrés agudo tiene un efecto comportamental específico en el aprendizaje de omisión de recompensas en tareas instrumentales, pero no consumatorias. Además, estos resultados sugieren que el estrés exagera la búsqueda de lugares alternativos para hallar la recompensa cuando su omisión es total, un comportamiento ya descrito en otros protocolos de extinción, y se discute la evaluación de comportamientos de búsqueda de recompensa en situaciones de omisión parcial por devaluación.

Palabras clave: *omisión de recompensa, estrés agudo, extinción, contraste sucesivo negativo consumatorio.*

EFFECTOS DE LA PROLACTINA MATERNA SOBRE EL DESARROLLO DEL OJO DE RATAS NEONATAS

Dueñas Z¹; Clapp C²; Martínez de la Escalera G²

1 Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina. 2 Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Neurobiología.

La hormona más abundante en la leche materna es la prolactina (PRL) que, una vez ingerida, llega a la circulación del lactante. Los tejidos oculares incorporan PRL de la circulación y es procesada proteolíticamente a vasoinhibinas, una familia de péptidos con propiedades antiangiogénicas, que en el ojo promueven mediante apoptosis, la regresión de la vasculatura hialoidea. El propósito de este trabajo fue investigar si la deficiencia de PRL en la leche reduce los niveles de vasoinhibinas intraoculares y la apoptosis del tejido hialoideo en ratas neonatas. Se utilizaron ratas lactantes inyectadas del día 4 al 18 con bromocriptina, un inhibidor de la secreción de PRL hipofisaria o con PRL ovina liberada de minibombas osmóticas. Los niveles de PRL en suero de madres y crías se midieron mediante el bioensayo de células Nb2. La apoptosis y los niveles de vasoinhibinas se calcularon por ELISA y western blot en extractos oculares de las crías. Encontramos que la bromocriptina redujo un 75% la PRL sérica en las madres y en las crías disminuyó significativamente el peso corporal. La bromocriptina disminuyó los niveles de vasoinhibinas en las crías y redujo la apoptosis ocular entre los días 8 al 12. Dicha reducción se revirtió cuando se mantenía PRL exógena. Estos resultados permiten sugerir que la PRL de la leche contribuye a la involución fisiológica del tejido hialoideo dado que en el ojo se procesa proteolíticamente a vasoinhibinas, proponiendo que este fuese el mecanismo por el cual la lactancia materna protege de la retinopatía del prematuro.

Palabras clave: *prolactina, vasoinhibinas, tejido hialoideo, apoptosis, ojo.*

EFFECTOS DE LA SEPARACIÓN MATERNA DURANTE LA LACTANCIA SOBRE EL NÚMERO DE ASTROCITOS EN DIFERENTES ÁREAS CEREBRALES EN RATAS ADULTAS

Riveros-Barrera I¹; Briceño C²; León V²; Tovar D²; Dueñas Z³

1 Maestría en Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. 2 Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. 3 Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

La relación madre-hijo es fundamental para el establecimiento y mantenimiento de redes sinápticas y el desarrollo fisiológico y emocional de los individuos. Se ha reportado que niños maltratados o rechazados por sus padres son más susceptibles a desarrollar psicopatologías diversas. Dado que las células gliales son relevantes en el desarrollo y plasticidad sináptica, nos propusimos

determinar si hay diferencias en el número de células gliales en cerebros de ratas adultas que han sufrido separación materna durante la lactancia. Se utilizaron ratas Wistar, críadas con ciclo invertido luz-oscuridad sin restricciones de agua y comida. Las crías fueron separadas a partir del día postnatal 1 y hasta el 21, 3 horas en la mañana y 3 en la tarde. A partir del día 22 los sujetos se alojaron por sexo y tratamiento. El día 60 los sujetos se perfundieron con paraformaldehído a 4%, previa anestesia. Se extrajeron los cerebros y posteriormente se hicieron cortes de 30 micras y se procesaron mediante inmunohistoquímica para la proteína ácida glial fibrilar. Las células marcadas se cuantificaron mediante conteo manual utilizando el programa Image-J. En hembras adultas que fueron separadas hay menor cantidad de células marcadas en corteza prefrontal, amígdala e hipocampo con una diferencia estadísticamente significativa. Por otra parte, al comparar los grupos control machos y hembras se encontró que en todas las áreas hay menor marcaje en hembras. Estos resultados sugieren que la separación materna induce en hembras cambios en las células gliales en diferentes áreas cerebrales.

Palabras clave: *separación materna, estrés, astrocitos, GFAP.*

EFFECTOS DEL COMPVIT-B® EN LA MEMORIA, APRENDIZAJE Y EN LOS PROCESOS NEUROGÉNICOS DE CEREBROS EN DESARROLLO TEMPRANO DE RATAS WISTAR

Mayorga EL¹; Francis L¹; González Olivia T²

1 Grupo Modelos Experimentales para las Ciencias Zoológicas, Facultad de Ciencias, Universidad del Tolima. 2 Empresa de Producción de Biológicos "Carlos J. Finlay", La Habana, Cuba.

Los requerimientos vitamínicos son vitales durante las etapas de gestación, sobre todo para el desarrollo del sistema nervioso. El complejo vitamínico Compvit-B® compuesto por vitaminas B1, B6 y B12 ha sido utilizado en tratamientos de neuritis y polineuritis, neuropatías periféricas, ciáticas, parálisis facial, padecimientos con aumento de la utilización de energía como el estrés y el cáncer. Más recientemente este complejo vitamínico ha sido evaluado en el desarrollo de los procesos de memoria y aprendizaje en animales neonatos concluyendo su contribución a la ejecución exitosa de paradigmas cognitivos. Con el fin de evaluar el efecto neurogénico del Compvit-B® durante el desarrollo del sistema nervioso se establecieron dos grupos experimentales de ratas Wistar con sus respectivos controles: Al Grupo 1 se aplicó intraperitonealmente (i.p.) 0.1 ml del complejo vitamínico una vez al día a 4 madres gestantes durante los últimos 15 días de embarazo; Al Grupo 2 se le administró una inyección i.p. del complejo vitamínico a partir de los 15 días de nacidos, una vez al día durante 15 días. Los grupos control para ambos tratamientos recibieron la inyección de la misma forma, pero se le inyectó el vehículo utilizado para diluir la vitamina. La aplicación de Compvit-B® en neonatos afectó positivamente su desempeño en el laberinto acuático de Morris, teniendo una mejor respuesta en la adquisición, retención y transferencia respecto al control. Los estudios inmunohistoquímicos de reactividad de BrdU, que se adelantan

demonstrarán si existe correlación entre los resultados comportamentales y los procesos neurogénicos por influencia de estas vitaminas.

Palabras clave: *COMPVIT®*, *memoria y aprendizaje espacial*, *neurogénesis*, *ratas*.

EFECTOS DEL ESTRÉS AGUDO SOBRE LA EXPRESIÓN DE LAS SUBUNIDADES ALFA1 Y ALFA2 DEL RECEPTOR GABA-A, LA CONDUCTA DEFENSIVA, Y LA LIBERACIÓN DE CORTICOSTERONA EN RATAS WISTAR MACHO

Vargas-López V¹; Lamprea RM^{1,2}; Múnera A^{1,3}

1 Laboratorio de Neurofisiología Comportamental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. 2 Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. 3 Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.

El estrés agudo a corto plazo provoca elevaciones en los niveles plasmáticos de corticosterona (1), aumento de conductas defensivas en roedores (2) y cambios en la expresión génica (3). Sin embargo, se conoce poco acerca de los efectos del estrés agudo a largo plazo. Este estudio buscó identificar los efectos tardíos (24 horas después) del estrés agudo (restricción motora durante 1 o 4 horas) sobre la síntesis de ARN mensajero de las sub-unidades alfa-1 y alfa-2 del receptor GABA-A en amígdala e hipocampo, los niveles plasmáticos de corticosterona, y el comportamiento defensivo en el Laberinto en Cruz Elevado usando un modelo animal. Aunque la restricción motora por 1 hora no alteró la síntesis de sub-unidades del receptor GABA-A, la restricción motora por 4 horas indujo un incremento en la síntesis de la sub-unidad alfa-2 en el hipocampo. Estos tratamientos no tuvieron efectos sobre la conducta defensiva o la concentración plasmática de corticosterona. Se encontró que el nivel de expresión de las sub-unidades alfa-1 y alfa-2 en la amígdala correlacionó con el tiempo de permanencia en el brazo abierto, mientras que el nivel de expresión de la sub-unidad alfa-1 en el hipocampo correlacionó con el nivel plasmático de corticosterona. Estos resultados indican que el estrés agudo altera la expresión génica en el hipocampo, pero no modifica significativamente la conducta defensiva o la liberación de corticosterona en un ambiente amenazante. Además, el nivel de expresión de las sub-unidades alfa del receptor GABA-A podría explicar la variabilidad de la conducta defensiva y la liberación de corticosterona.

Palabras clave: *estrés agudo*, *expresión génica*, *conducta defensiva*, *corticosterona*, *receptor GABA-A*, *ratas*.

EFFECTOS DEL ESTRÉS AGUDO SOBRE LOS NIVELES SISTÉMICOS DE CORTICOSTERONA Y LA MEMORIA DE LA OMISIÓN DE RECOMPENSA EN TAREAS ESPACIALES Y NO ESPACIALES

Cárdenas-Poveda C¹; Ortega L²; Gutiérrez G¹; Papini M²; Lamprea M¹

1 Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, Colombia. 2 Departamento de Psicología, Texas Christian University, Texas, Estados Unidos.

En el presente estudio se realizaron dos experimentos con el propósito de evaluar los efectos del estrés agudo inducido por restricción motora sobre los niveles sistémicos de corticosterona y la memoria de dos tipos de omisión de recompensa, extinción en el laberinto circular de Barnes (ExLCB) y contraste sucesivo negativo consumatorio (CSNc), empleando ratas Wistar macho como sujetos experimentales. En el experimento 1, el estrés fue inducido durante una hora antes de iniciar la prueba de recobro de la ExLCB, entrenada 24 horas antes. Se encontró que el estrés facilitó el recobro de la extinción de la preferencia espacial, aunque no afectó los niveles de corticosterona. En el experimento 2, los animales expuestos a estrés agudo por restricción antes del recobro de la situación de devaluación en el CSNc tuvieron una reducción del consumo de sacarosa en dicho ensayo de prueba y en el ensayo posterior, en comparación con los animales que no fueron expuestos a estrés. De manera congruente, los animales de este grupo presentaron niveles de corticosterona mayores que los sujetos del grupo que solo fue devaluado. Los resultados sugieren la existencia de efectos diferenciales del estrés en la recuperación de un aprendizaje original y el recobro del nuevo aprendizaje que se establece durante la extinción. Igualmente, sugieren que es posible que ocurra una adición de los estados emocionales causados tanto por la omisión de recompensa como por la restricción, lo cual facilitaría el recobro de la misma, en particular en el protocolo de CSNc.

Palabras clave: omisión de recompensa, estrés por restricción, corticosterona, extinción, Contraste Sucesivo Negativo Consumatorio.

EFFECTOS DEL ESTRÉS Y LA INYECCIÓN SISTÉMICA DE CORTICOSTERONA EN LA ESTRATEGIA DE NAVEGACIÓN DURANTE LA EVALUACIÓN DE UNA TAREA DE APRENDIZAJE ESPACIAL EN EL LABERINTO DE BARNES

Rodríguez-Díaz DC¹, Prado M¹, Sierra F², Ortega S¹, Múnera A², Lamprea M¹

1 Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Humanas. 2 Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, Colombia.

Con el fin de identificar los efectos de la inducción comportamental o farmacológica de estrés sobre el patrón de navegación durante el recobro de una tarea espacial, 79 ratas Wistar fueron entrenadas en el Laberinto Circular de Barnes. Veinticuatro horas más tarde, los animales fueron asignados al azar a los grupos control, vehículo, estrés por restricción motora (una o cuatro horas) e inyección intraperitoneal de corticosterona (0,5 mg/kg o 0,125mg/kg) y evaluada la retención del aprendi-

zaje. Los resultados mostraron que el estrés de una hora incrementó el porcentaje de animales que utilizan la estrategia serial para la ubicación de la caja meta mientras que el estrés de cuatro horas incrementó el porcentaje de ratas que utilizan la estrategia mixta. Con relación a los animales tratados con corticosterona se observó que la dosis de 0,125 mg/kg produjo reducciones en el uso de la estrategia directa e incrementos en el uso de la estrategia mixta, mientras que la dosis de 0,05 no produjo ningún efecto. Estos resultados sugieren que si bien la inyección sistémica de corticosterona y el estrés comportamental son capaces de producir las mismas alteraciones sobre los indicadores de retención de la tarea, tal como ha sido reportado por el grupo de Neurofisiología Comportamental, afectan de manera diferente la forma en la cual los animales resuelven la tarea de escape del laberinto, posiblemente debido a la participación de mecanismos adrenérgicos que se activan en respuesta al estrés comportamental y que no lo hacen tras la inyección de corticosterona.

Palabras clave: *estrategias de escape, estrés, memoria espacial, rata, corticosterona.*

EFICACIA TERAPÉUTICA DEL SILENCIAMIENTO DE CDK5 EN EL ACLARAMIENTO DE LA TAUPATIA Y LA B-AMILOIDOSIS EN RATONES TRANSGÉNICOS PARA ALZHEIMER

Castro-Álvarez JF¹; Uribe-Arias A¹; Kosik KS²; Cardona-Gómez GP¹

¹ Área Neurobiología Celular y Molecular. Grupo de Neurociencias de Antioquia, Universidad de Antioquia. ² Neuroscience Research Institute, Department of Molecular Cellular Developmental Biology, University of California Santa Barbara, Estados Unidos.

CDK5 forma parte de la familia quinasa dependiente de ciclina. El corte de su activador, p35, inducido por el aumento aberrante de calcio en un proceso excitotóxico activa a CDK5 de forma sostenida, generando a largo plazo la alteración de enzimas, quinasas y fosfatasa asociadas con la agregación de la proteína tau y beta amiloide (β A) en ovillos neurofibrilares y placas amiloides (1-2). Estas neuropatías producen alteración de la homeostasis celular, dando lugar a alteraciones sinápticas y pérdida neuronal que desencadena, a largo plazo, la enfermedad de Alzheimer (EA). En el presente estudio se analizó el efecto del silenciamiento de CDK5 (shCDK5miR) (3) sobre la función cognitiva y su relación con la disminución de las neuropatías en tratamientos a corto y largo plazo en animales silvestres jóvenes y viejos y ratones triple transgénicos que desarrollan la EA (3xTg-AD) (4). Nuestros datos muestran que el shCDK5miR mejora la memoria espacial en animales jóvenes y en un tratamiento a largo plazo en 3xTgAD, así como también disminuye la proteína tau hiperfosforilada soluble e insoluble en 3xTgAD viejos con el tratamiento a corto y largo plazo. También se encontró disminución en la acumulación de β A intracelular y extracelular en los ratones 3xTgAD viejos en ambos períodos de tratamiento. Además, dependiendo del tiempo de tratamiento se modularon un grupo de enzimas, quinasas y fosfatasa asociadas a la agregación de la proteína tau y β A.

Palabras claves: *enfermedad de Alzheimer, CDK5, Tau, -amiloide, terapia genica, memoria espacial.*

Financiación: Colciencias 2008-2011 código 111545921503; Colciencias 2011-2013 código 111551928905.

EL ACCESO LIMITADO A PISTAS VISUALES Y A LA ESTIMULACIÓN AUDITIVA AFECTAN EL APRENDIZAJE Y LA RECUPERACIÓN DE UNA TAREA DE MEMORIA ESPACIAL EN EL LABERINTO DE BARNES

González-Martínez L¹; Múnera A²; Lamprea M¹

1 Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Humanas. 2 Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, Colombia.

Se sabe que los roedores son capaces de adquirir y retener información sobre las características del ambiente, lo que les permite definir una localización y dirigirse hacia un objetivo integrando información sensorial. Sin embargo, algunos tipos de estimulación pueden ser aversivos para los animales, lo cual hace que los eviten. En el laberinto de Barnes, se cree que las ratas aprenden a escapar de una situación aversiva generada por una alta iluminación y un ruido blanco intenso, ubicando una caja de salida a partir de pistas externas o internas. Con el fin de evaluar la importancia del acceso a las pistas visuales y de la presencia del ruido blanco durante el aprendizaje y la recuperación de una tarea espacial, ratas Wistar fueron entrenadas en el laberinto de Barnes en tres condiciones: alta iluminación con ruido blanco, baja iluminación con ruido blanco y alta iluminación sin ruido blanco. Los resultados muestran que los animales de los tres grupos aprendieron la tarea al finalizar el entrenamiento. Sin embargo, el proceso de aprendizaje y el recobro de la información adquirida previamente se vieron afectados en los grupos de baja iluminación y sin ruido blanco. Estos resultados sugieren que las ratas pueden aprender la localización espacial de un objetivo aun en condiciones de acceso limitado a claves externas, probablemente haciendo uso de claves internas, tal como ha sido mostrado en otros protocolos de aprendizaje y que la activación emocional generada por la presencia del ruido blanco facilita la ubicación espacial de la caja de escape.

Palabras clave: *navegación, ratas, pistas visuales, estrés, laberinto de Barnes.*

EL ESTRÉS AGUDO SEVERO Y LA INYECCIÓN DE CORTICOSTERONA AFECTAN LA PREFERENCIA DE OBJETOS EN RATAS WISTAR MACHO

Vargas-López V¹, Lamprea RM^{1,2}, Múnera A^{1,3}

1 Laboratorio de Neurofisiología Comportamental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. 2 Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. 3 Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá

Tanto el estrés agudo como los glucocorticoides pueden afectar las funciones cognitivas y el estado emocional de roedores (1). El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto del estrés agudo a corto plazo sobre la preferencia de objetos novedosos en ratas Wistar macho. En el primer experimento se evaluó el efecto del estrés agudo (restricción motora de 1 hora o 4 horas), inducido

antes de la sesión de familiarización de la tarea de reconocimiento de objetos y evaluado sobre la preferencia por un objeto novedoso 1 hora más tarde. En el segundo experimento, debido a que el protocolo de estrés no podía ser inducido antes de la sesión de prueba a corto plazo, se inyectó intraperitonealmente una dosis de 0,125mg/mL de corticosterona-HBC 10 minutos antes de la sesión de prueba. Se encontró que tanto la restricción motora por 4 horas, como la inyección de corticosterona redujeron la exploración del objeto novedoso e incrementaron la exploración del objeto conocido sin afectar la locomoción del animal evaluada por el número de cruzamientos en el campo abierto. Estos resultados muestran que la preferencia por objetos novedosos puede ser alterada tanto por el estrés agudo como por la inyección de corticosterona. Si bien este tipo de resultados suelen ser interpretados como efectos del estrés y los glucocorticoides sobre la recuperación de la memoria (2-3), el hecho de que se observe una preferencia por el objeto conocido nos lleva a postular que es posible que estos tratamientos induzcan conductas semejantes a la neofobia.

Palabras clave: *estrés agudo, corticosterona, memoria de reconocimiento de objetos, neofobia, ratas.*

ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SPECTRUM POWER OF BRAIN'S SHEEP AFTER STUNNING

Rojas M¹; Sanchez I²; Albarracín W³

1 Laboratorio de Fisiología Animal, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. 2 Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Nacional de Colombia, Medellín, Colombia. 3 Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos (ICTA), Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Electroencephalographic Spectrum Power (ESP) shows the frequency band components of the brain electrical activity. The electroencephalogram (EEG) has a characteristic ESP during different behavioral states as waking or sleep, and also during pathological states as epilepsy or brain death. Methods of slaughtering of farm animals should prevent needless suffering; all the animals are expected to be unconscious and insensible to pain before being hoisted, but there are not systematic studies of the animal's brain activity after stunning. This study evaluated the brain activity of sheep after stunning by means of percussion or electrical shock. Brain activity after electrical shock showed an epileptiform EEG, with increasing of delta power, and decreasing of theta and gamma band power. After percussion stunning the EEG showed a slightly decrease of high frequency power.

Palabras clave: *Electroencephalogram; spectrum power; sheep; stunning.*

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA) ESPORÁDICA EN COLOMBIA: PLATAFORMA BIOINFORMÁTICA, HAPLOTIPOS CON DIEZ POLIMORFISMOS Y CORRELACIONES AMBIENTALES

Ortega J^{1,5}; Morales L^{1,8}; Mejía A¹; Guzmán Y⁶; Ospina A⁶; Segura L⁷; López L⁷; Niño L⁶; Forero D^{1,5}; Pardo R^{1,2,5}; Arboleda G^{1,4,5}; Yunis J^{1,4,5}; Arboleda H^{1,3,5}

1 Grupo de Neurociencias e Instituto de Genética. Universidad de Colombia, Bogotá, Colombia. 2 Departamento de Medicina Interna. 3 Departamento de Pediatría. 4 Departamento de Patología. 5. Programa de Maestría en Neurociencias. 6 Programa de Maestría en Ingeniería de Sistemas. 7 Programa de Maestría en Estadística, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. 8 Department of Pharmacology, University of Alberta, Canadá.

La enfermedad de Alzheimer (EA) esporádica se considera la enfermedad degenerativa más común; se proyecta que para el año 2050 el número de enfermos habrá alcanzado una cifra de más de 100 millones, con aumentos anuales de dementes de más de 4,5 millones, siendo los países como Colombia los de mayor afectación. La EA esporádica como enfermedad compleja involucra la existencia de factores genéticos de susceptibilidad y múltiples factores ambientales que con el avance de la edad favorecen su desarrollo. En los últimos años los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado diferentes loci que cumplen un importante papel en la EA. En población Colombiana, nuestros Grupos realizaron estudios de asociación con hasta ahora una muestra de 500 individuos, analizando 10 variantes genéticas-SNPs- en los genes TOMM40, PICALM, BIN1, APOE, CR1, CLU y PVRL2; así como 20 variantes demográficas y ambientales; como metodología genómica se utilizó la genotipificación por SNaPshot. Los resultados han permitido construir una plataforma bioinformática y estadística, así como la identificación y construcción de diferentes haplotipos para la muestra de estudio. Existe asociación significativa con las variantes en APOEε4, TOMM40 (rs2075650) y GWA_14q32.13 (rs11622883). Encontramos, además, que algunos factores ambientales actúan como posibles moduladores de la enfermedad; se evidencia, también, desequilibrio de ligamiento (LD) entre las variantes de TOMM40, PVRL2 y APOE. Este es el primer estudio que con tal diseño se realiza en población colombiana y posiblemente latinoamericana.

Palabras clave: *enfermedad de Alzheimer, haplotipos, APOE, SNaPshot, desequilibrio de ligamiento.*

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL PAPEL DE LA AUTOFAGIA EN LA TAUPATÍA GENERADA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA) E ISQUEMIA CEREBRAL (IC)

Villamil-Ortiz J; Castro-Álvarez F; Cardona-Gómez GP

Grupo de Neurociencias de Antioquia, Área de Neurobiología Celular y Molecular. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

La autofagia es una vía metabólica de degradación y reciclaje de componentes celulares, esencial en el mantenimiento de la homeostasis. Estas patologías se caracterizan por la presencia de agregados de la proteína tau. Sin embargo, el papel de la autofagia en la degradación de estos agregados

durante la progresión de la lesión es poco conocido. En el presente trabajo se realizó un análisis comparativo entre el papel de la autofagia en la taupatía generada en EA e IC, realizando estudios a corto, mediano y largo-término en la progresión de la enfermedad utilizando el modelo de ratones 3xTg-AD (6, 12, 18 meses de edad) e isquemia cerebral global en ratas (2-VO) (1, 15, 30 días post-isquemia), respectivamente. Los resultados obtenidos muestran alteraciones morfológicas en las neuronas de la corteza somatosensorial y agregación de tau-hiperfosforilado. Además, se observó una relación inversa entre el tau-hiperfosforilado y los marcadores de autofagia (LC3B-II) en ambos modelos a los 18 meses para 3xTg-AD y 15 días para 2-VO. Sin embargo, la relación Beclina-1/Bcl-2 (marcador de homeostasis celular) fue significativamente aumentada en isquemia cerebral a los 15 y 30 días, a diferencia del modelo de 3xTg-AD en el cual relación Beclina-1/Bcl-2 se perdió al disminuir drásticamente los niveles de Bcl-2. En resumen, estos hallazgos sugieren una relación inversa común entre la taupatía/autofagia para lesión crónica (EA) y aguda (IC); así como la reversión de la taupatía asociada al aumento de Beclina-1/Bcl-2. Estudios adicionales serán necesarios para entender los mecanismos y proponer nuevas dianas.

Palabras clave: *autofagia, agregados, Tau, Alzheimer, isquemia cerebral.*

Financiación: Colciencias 2011-2013 código 111551928905.

ESTUDIO COMPUTACIONAL DE GLICOSILACIÓN Y FOSFORILACIÓN DE PROTEÍNAS INVOLUCRADAS EN PROCESOS NEURODEGENERATIVOS

Mosquera L^{1,2}; Borca C¹; Arango C¹; Rengifo J²

1 Departamento de Ciencias Químicas, Universidad ICESI. 2 Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad ICESI.

La enfermedad cerebrovascular es la primera causa de incapacidad física en el mundo y la tercera causa de muerte (1). Hasta ahora las estrategias farmacológicas para mitigar sus efectos han sido inefectivas. La neurodegeneración causada por esta enfermedad se relaciona con mecanismos de control de la supervivencia y muerte celular, en los cuales la proteína AKT cumple un importante papel (2-3). Por otra parte, la función de muchas proteínas es regulada a través de cambios estructurales inducidos por la incorporación de grupos fosfato o N-acetilglucosamina. Respecto al último, se ha encontrado que muchos tipos de estrés celular generan aumentos transitorios de los niveles de glicosilación tipo O-GlcNAc en proteínas y que esta respuesta le permite a las células incrementar sus probabilidades de supervivencia (4). Este estudio contribuirá a entender cómo la fosforilación o la glicosilación modifican la conformación de la proteína AKT y en consecuencia su función. En él, se presentan simulaciones de dinámica molecular, tipo NAMD/VMD, en las que se exploran los efectos conformacionales de la glicosilación y fosforilación de los residuos de serina y treonina sobre la estructura base de AKT. La estabilidad de las estructuras proteicas se evalúa mediante la comparación de la energía total del sistema. El modelado computacional de esta proteína contribuirá a establecer el mecanismo de acción de la glucosamina sobre la mejoría

de esta patología. La simulación computacional, complementada con evidencia experimental, pretende aportar información conducente a evaluar si es posible proponer que la glucosamina puede ser un fármaco capaz de mejorar la función celular en estas patologías.

Palabras clave: *simulación computacional, enfermedad cerebrovascular, glicosilación, fosforilación, proteína AKT.*

ESTUDIO DE LA VÍA EGFR-PI3K/AKT-PTEN EN GLIOMAS

Eriera A¹; Penagos PJ²; Zubieta C²; Arboleda H²; Yunis J¹; Arboleda G¹

1 Grupos de Muerte Celular y Neurociencias, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia. 2 Grupo de Neuro-oncología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá.

Los gliomas representan 70% de los tumores del SNC, lo cuales se clasifican en bajo o alto grado de acuerdo a su malignidad. Tanto en gliomas de alto como de bajo grado se observan alteraciones en procesos de supervivencia/muerte celular. Estas características son reguladas principalmente por la vía de supervivencia EGFR-PI3K/AKT y su regulador negativo PTEN. En el presente estudio se busca analizar mutaciones en los genes PI3KCA (exones 9 y 20) y PTEN (exones 5 y 6), amplificación de los genes EGFR, PI3K y AKT, niveles de expresión de AKT, PI3K, Bax, Bcl2 y fosforilación de AKT (Ser473) y PTEN (Ser380), en 30 muestras de gliomas de alto y bajo grado. La amplificación génica se analizó mediante qRT-PCR, las mutaciones fueron evaluadas por secuenciamiento directo y la fosforilación de proteínas mediante western blotting. Se determinó amplificación de EGFR y PI3K (50% y 45% en gliomas de bajo y alto grado respectivamente). No se encontró amplificación de AKT. Se determinó incremento en los niveles de expresión de PI3K, AKT, Bcl2 y Bax, en particular en los de alto grado. La fosforilación de AKT se halló en 66% de los gliomas de bajo grado y 32% en los de alto grado. PTEN está fosforilado en 66% de gliomas de alto grado y 77% en los de bajo grado. No se encontraron mutaciones en PI3K ni PTEN. Nuestros resultados confirman la importancia de esta vía para la progresión de gliomas de bajo y alto grado, y convierte en un adecuado blanco terapéutico.

Palabras clave: *gliomas, EGFR, PI3K, PTEN, mutaciones, amplificación.*

Financiado por: Facultad de Medicina y DIB-Universidad Nacional de Colombia.

ESTUDIO DE LAS RESPUESTAS ELECTROENCEFALOGRÁFICAS (EEG) EN UNA TAREA DE DISCRIMINACIÓN TEMPORAL DE ESTÍMULOS VISUALES

Mejía-Orduz M¹; Conde CA¹; Conde S²

1 Universidad Industrial de Santander. 2 Universidade Federal do Rio Grande do Norte (Brasil).

Los umbrales de frecuencia crítica valoran la capacidad de discriminación temporal, exigiendo el reporte del cambio perceptual de un estímulo que varía en su frecuencia, pasando de ser visto como una luz intermitente a verse constante (umbral ascendente), y de verse como una luz constante a ser vista intermitente (umbral descendente). Investigaciones previas se han centrado en respuestas EEG de áreas occipitales ante la estimulación visual con frecuencias constantes, siendo escasa la investigación sobre otras áreas de proyección en el reporte del cambio perceptual implicado en estos umbrales e incluso el estudio de posibles diferencias en los mecanismos neurales entre las dos modalidades. El presente estudio comparó los cambios de las respuestas EEG derivadas de los umbrales ascendentes y descendentes en estudiantes universitarios; y su comparación con las respuestas derivadas de la estimulación visual con frecuencias constantes. Se realizaron análisis de cambios de los ritmos EEG a lo largo de los umbrales, tomando como momento de referencia el reporte del cambio perceptual. Los registros occipitales a lo largo de los umbrales y la estimulación visual presentaron una mayor potencia del ritmo gamma respecto a los períodos basales; junto con un bloqueo del ritmo alfa en ambos umbrales como en la estimulación; esta respuesta de alertamiento se asoció con la foto-estimulación de ambas condiciones. En registros de áreas frontales, las potencias aportadas por el ritmo gamma en la valoración de los umbrales ascendente y descendente fueron superiores en los 5 segundos previos a su reporte comparado con el aporte de este ritmo.

Palabras clave: umbrales de frecuencia crítica, discriminación temporal visual, ritmos EEG.

ESTUDIO DE VIABILIDAD EN UN CULTIVO DE CÉLULAS DE NEUROBLASTOMA HUMANO (SH-SY5Y) ANTE LA ESTIMULACIÓN CON GLUCOCORTICOIDES Y ESTEROIDES OVÁRICOS

Caicedo JC; Arboleda G; Dueñas Z

Departamento de Fisiología, Instituto de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Las hormonas esteroideas participan en la modulación de los efectos del estrés en el sistema nervioso (1-2). Diversos estudios han demostrado que la estimulación con dosis mínimas o elevadas de glucocorticoides desencadena la activación de vías de señalización proapoptóticas, mientras que un tono basal activa vías prosupervivencia (3). El 17 β -Estradiol ha demostrado proteger ante diferentes tipos de injuria tisular (4). Estas vías podrían ser activadas sinérgica o antagónicamente dependiendo de la intensidad de la estimulación. El presente trabajo explora los efectos de diferentes dosis (0,1, 0,5, 1, 10, 20, 40, 50, 100, 500 y 1000 μ M) y períodos de exposición (24, 48 y 72

horas) a un agonista del receptor de glucocorticoides (dexametasona) y a los esteroides ováricos 17β -Estradiol y medroxiprogesterona en células SH-SY5Y, así como los efectos de la coestimulación con los dos tipos de hormonas. Se realizaron ensayos de reducción de MTT para evaluar la actividad de las deshidrogenasas mitocondriales y estimar el porcentaje de viabilidad y el grado de activación metabólica celular. Se encontró que la dexametasona incrementa la viabilidad del cultivo en dosis de 100 a 500 μM y la disminuye con dosis de 1.000 μM a las 24 horas. Con 100 μM de 17β -Estradiol se incrementó la viabilidad a las 48 horas, pero no se logró revertir el efecto producido por 1.000 μM de dexametasona. En general, la intensidad de las respuestas fue mayor a las 48 horas con los diferentes tratamientos hormonales, lo que podría interpretarse como un incremento en la actividad metabólica celular por estrés mitocondrial.

Palabras clave: *cultivos celulares, línea SH-SY5Y, glucocorticoides, esteroides ováricos, viabilidad celular, estimulación hormonal.*

ESTUDIO EN MICROSCOPIA ÓPTICA Y ELECTRÓNICA DEL EFECTO DE DOS REACTIVOS DE CONTRASTE SOBRE LA ESTRUCTURA FINA DEL TEJIDO NERVIOSO

Torres-Fernández O; Ramírez CR; Sarmiento LE

Grupo de Morfología Celular, Instituto Nacional de Salud, Bogotá.

El tejido nervioso presenta dificultades para obtener un contraste óptimo de las imágenes ultraestructurales. Con frecuencia se requieren tratamientos tales como incrementar la concentración y el tiempo de fijación con tetróxido de osmio (OsO_4), el reactivo de contraste más utilizado en microscopía electrónica (ME) (1). Otro reactivo similar, el tetróxido de rutenio (RuO_4), muy poco conocido hasta por los especialistas en ME, ha demostrado ser una alternativa importante para aumentar el contraste de las imágenes ultraestructurales en algunos tipos de muestras biológicas (2-5), pero no se conocen estudios previos en el tejido nervioso. En este trabajo se evaluó el efecto comparativo de la fijación con OsO_4 y RuO_4 en diferentes muestras de tejido nervioso de ratones fijados por perfusión con glutaraldehído y postfijados con cada uno de los dos reactivos por separado y el efecto del tratamiento secuencial con los dos postfijadores. En las preparaciones obtenidas para microscopía óptica y coloreadas con azul de toluidina se observó poca penetración del RuO_4 en el tejido, pero fue evidente una mayor intensidad de la tinción en el pericarion neuronal, los anillos de mielina y las células endoteliales. La ME reveló un mayor contraste de las membranas celular, nuclear y de los organelos, así como del pericarion en general y las bandas de mielina. Estos resultados confirman el mayor efecto oxidativo del RuO_4 sobre los componentes lipídicos de estructuras biológicas. Y, a pesar de la penetración limitada del RuO_4 en el tejido, este reactivo mejora ostensiblemente el contraste de las imágenes del tejido.

Palabras clave: *tetróxido de osmio, tetróxido de rutenio, microscopía electrónica, estructura fina del tejido nervioso.*

ESTUDIO PRELIMINAR DE UN MARCADOR NEURONAL ASOCIADO CON MEMORIA EN RATAS QUE HAN SUFRIDO SEPARACIÓN MATERNA TEMPRANA DURANTE LA LACTANCIA

Corredor L; Dueñas Z

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.

El estrés en etapas tempranas de la vida modifica las habilidades cognitivas en la etapa adulta. Teniendo en cuenta el papel del hipocampo en los procesos de memoria, y la posibilidad de visualizar cambios a nivel comportamental y neurobioquímico relacionados con el mismo, se hizo un estudio preliminar de las posibles diferencias en la marcación de BDNF en cerebros de ratas adultas –machos y hembras– que han sufrido separación materna durante la lactancia y su relación con la evaluación de aprendizaje espacial, realizada con el laberinto de Barnes. Se utilizaron ratas Wistar criadas con ciclo invertido luz-oscuridad sin restricciones de agua y comida. Las ratas se separaron de su madre desde el día postnatal 1 y hasta el 21, en dos períodos de 180 minutos. En el período de 60 a 65 días se registró el desempeño de los sujetos en el laberinto de Barnes, y posteriormente se hizo inmunohistoquímica para BDNF. Se hizo el conteo de las células positivas con el programa Image-J, en el área del hipocampo, encontrando que la separación materna durante la lactancia genera efectos de tipo diferencial entre machos y hembras.

Palabras clave: *separación materna, estrés, Barnes, inmunohistoquímica, BDNF.*

EVALUACIÓN COMPARATIVA DEL EFECTO NEUROPROTECTOR DE PRODUCTOS NATURALES (MONOTERPENOS Y FLAVONOIDES) MEDIANTE EL LABERINTO ACUÁTICO DE MORRIS EN UN MODELO TRIPLE TRANSGÉNICO PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Muñoz-Manco JI¹; Sabogal-Guáqueta AM¹; Cortés-Rendón N²; Ramírez-Pineda JR^{2,3}; Osorio-Durango E²; Cardona-Gómez GP¹

1 Área de Neurobiología Celular y Molecular, Grupo de Neurociencias de Antioquia. 2 Grupo de Sustancias Bioactivas. 3 Grupo de Inmunomodulación, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

La enfermedad de Alzheimer es la demencia más común en humanos alrededor del mundo, la cual se caracteriza por la pérdida progresiva de las funciones cognitivas (1-2). Para dicha enfermedad se han propuesto diferentes tratamientos que intentan prevenir el progreso de la enfermedad entre ellos los productos naturales (3). Sin embargo, la mayoría de estudios realizados se han centrado en modelos limitados (4). El objetivo principal de este estudio fue evaluar el efecto neuroprotector de alguno metabolitos secundarios, como monoterpenos (timol (10mg/Kg), carvacrol (10mg/Kg), linalool (25mg/Kg), via oral y flavonoides (quercetina y fracción biflavonoide (25mg/Kg)) via i.p., durante 3 meses en un modelo de ratones viejos (22 meses de edad) triple transgénico para la enfermedad de Alzheimer. Para este estudio se realizó un análisis de neurodegeneración

(tinción de Nissl, NeunN,GFAP), marcadores histopatológicos (β -Amiloide y AT-8), y evaluación de memoria espacial por la prueba laberinto acuático de Morris. Los resultados muestran que los animales tratados tuvieron un desempeño significativo en la prueba de aprendizaje en el siguiente orden de eficacia: linalool>timol>carvacrol y quercetina>fracción biflavonoide; y todos los tratamientos excepto la FB mejoraron en las pruebas de memoria, en comparación de los animales tratados con solución salina y DMSO respectivamente. Dichos resultados de comportamiento fueron apoyados por el análisis histopatológico. En resumen, estos hallazgos sugieren, preliminarmente, un efecto de neuroprotección de estos productos naturales en la fase avanzada de la enfermedad de Alzheimer. No obstante, es necesario realizar pruebas de toxicidad in vivo y elucidar los mecanismos de acción.

Palabras clave: *enfermedad de Alzheimer, flavonoides, monoterpénos, laberinto acuático de Morris, aprendizaje y memoria espacial.*

Financiación: proyecto 1 R01 AG029802-01 NIA/NIH. 2007-2012

EVALUACIÓN DE LA SUMOILACIÓN DE CBP Y SU RELACIÓN CON MODIFICACIONES DE LA CROMATINA EN UN MODELO ANIMAL DE MEMORIA ESPACIAL

Castro-Gómez MS^{1,2,4}; Barrera-Ocampo A²; Machado-Rodríguez G^{1,3}; Giraldo M¹; Sepúlveda-Falla D^{2,4}

1 Grupo de Biofísica, Instituto de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Antioquia. 2 Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland. 3 Grupo de Genética Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. 4 Grupo de Neurociencias de Antioquia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

La consolidación de la memoria requiere de activación de expresión génica y síntesis proteica de novo dependientes de fenómenos epigenéticos involucrando cofactores de la transcripción con actividad Histona Acetil-Transferasa (HAT) tales como CREB Binding protein (CBP) y la proteína de 300 KDa (p300) (1-2), los cuales a través de modificaciones postraduccionales de histonas, hacen a la cromatina más accesible a la maquinaria transcripcional (3). La actividad de estos cofactores puede ser regulada negativamente por otro tipo de modificaciones postraduccionales, por ejemplo la unión covalente al polipéptido conocido como Small Ubiquitin-like Modifier 1 (SUMO-1) (4-5). Evaluamos la expresión de CBP y SUMO-1, los conjugados a SUMO-1, la interacción entre SUMO-1 y CBP, la interacción de SUMO-1 con promotores de genes relacionados con memoria a largo plazo (*Arc/Arg3.1*, *BDNF*, *Zif268*) y la acetilación de la Histona 3 en la lisina 14 (H3K14 – marcador epigenético de CBP-HAT) en dichos promotores, en ratas entrenadas con plataforma oculta en el laberinto acuático de Morris y en controles no entrenados. Encontramos una tendencia a mayor expresión de CBP y una significativa deSUMOilación de esta en ratas entrenadas, identificamos H3K14 como marcador epigenético del aprendizaje espacial en los promotores de *Zif268* y *BDNF* y encontramos que SUMO-1 interactúa significativamente con el promotor de *Arc/Arg3.1* en ratas no entrenadas. Conclusión: SUMO-1 actúa como señal negativa para la expre-

sión de genes reguladores de la actividad sináptica y probablemente modula la actividad basal de circuitos de memoria, como molécula silenciadora de la maquinaria modificadora de cromatina en ausencia de estímulos.

Palabras clave: *epigenética, memoria espacial, actividad Histona Acetil-Transferasa (HAT), Small Ubiquitin-like modifier 1 (SUMO-1), SUMOilación, CREB Binding protein (CBP), p300.*

EVALUACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO EN UN MODELO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON EN RATA WISTAR

Quintero JA; Alcazar JP; Francis L

Universidad del Tolima

La enfermedad de Parkinson se distingue por disminución de dopamina en el cuerpo estriado como resultado de la pérdida neuronal en la sustancia nigra compacta y se caracteriza por deterioro motor (hipocinesia, bradicinesia y temblor, entre otros) y la demencia tipo disfunción ejecutiva característica de la EP, se distingue por: resolución de problemas y planeación, alteraciones en asociaciones estímulo-respuesta, aprendizaje implícito y aprendizaje basado en la retroalimentación, daños en la memoria de trabajo y memoria visuoespacial. El objetivo del presente estudio fue evaluar el deterioro cognitivo-motor a través del test de Barnes modificado. Se utilizaron ratas Wistar, las que fueron asignadas a 3 grupos: INT (control negativo), SHAM: procedimiento quirúrgico, sin aplicar la neurotoxina y LES: inyección intracerebral con 3µL de 6-OHDA. Una semana después de la lesión se realizó la prueba de rotación inducida por anfetamina (5mg/Kg). Posteriormente se evaluó la memoria ejecutiva con la ejecución de la prueba de Barnes modificada. Se realizó una sesión de habituación (3 días), adquisición (5 días) y asociación (5 días). Los parámetros de latencia de escape, la distancia recorrida, y el número de errores fueron cuantificados. La degeneración celular se evaluó mediante tinción de Nills. Los resultados demostraron un comportamiento asintótico de la latencia de escape y la distancia recorridas en los animales de los grupos INT y SHAM, mientras que los animales lesionados mostraron una conducta errática, sin progresos significativos en la memoria ejecutiva. El estudio celular demostró una correlación entre la degeneración celular y la asimetría motora y el deterioro cognitivo.

Palabras clave: *deterioro cognitivo-motor, enfermedad de Parkinson, ratas Wistar, 6OHDA.*

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA CICLOHEXIMIDA SOBRE LA MEMORIA EMOCIONAL Y LA EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS EN EL HIPOCAMPO DE RATAS WISTAR EXPUESTAS AL LABERINTO EN CRUZ ELEVADO

Álvarez M¹; Torres R¹; Conde C²

1 Grupo de Investigación en Bioquímica y Microbiología, Escuela de Química, Universidad Industrial de Santander. 2 Grupo de Investigación en Neurociencias y Comportamiento, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander.

La inhibición de síntesis de proteínas con cicloheximida (CHX) sobre el hipocampo dorsal, podría prevenir la reducción en la exploración de ratas reexpuestas al laberinto en cruz elevado (LCE) (1-2). Para determinar si la memoria emocional asociada al LCE es deteriorada como consecuencia de la inhibición de síntesis de proteínas en el hipocampo dorsal derecho (HD) e izquierdo (HI); se trataron ratas Wistar machos vía intraperitoneal con 1mg/kg de CHX 15 minutos antes de la primera sesión en el LCE. Las ratas control expuestas al laberinto (SS) recibieron inyecciones del vehículo (1mL/kg de solución salina 0,9% p/v), mientras que los controles sin exposición al LCE (CONTROL) no se sometieron a tratamiento. Cuarenta y ocho horas después de la primera sesión, las ratas en los grupos SS y CHX fueron reexpuestas al LCE para evaluar el efecto de cada tratamiento sobre el proceso de exploración. Luego de sacrificar los animales, los hipocampos dorsales se disecaron y procesaron para la extracción de las proteínas, que posteriormente fueron separadas mediante electroforesis bidimensional en geles de poliacrilamida (2D SDS-PAGE). Los resultados obtenidos a nivel comportamental sugieren que el tratamiento con CHX no interrumpió la consolidación de la memoria asociada a la experiencia en el LCE. Por otro lado, los análisis proteómicos comprobaron asimetría entre HD y HI, detectándose un número de proteínas mayor en HD. Además, se determinó que el conteo de proteínas en los hipocampos dorsales de las ratas sometidas al LCE fue mayor que en las ratas no expuestas.

Palabras clave: *deterioro de memoria, cicloheximida, hipocampo dorsal, síntesis de proteínas, LCE, 2D SDS-PAGE.*

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN ADOLESCENTES: NORMAS PARA POBLACIÓN DE BUCARAMANGA

Beltrán C

UNAB

La evaluación neuropsicológica ecléctica comprende la aplicación de test diseñados para identificar cambios en las funciones cognitivas, que al ser analizados por un neuropsicólogo, constituye uno de los insumos para el proceso diagnóstico. El desempeño en los test depende de diferentes variables como la edad, la escolaridad, el sexo y la presencia/ausencia de lesión cerebral. La evaluación Neuropsicológica puede ser vista desde una orientación ecológica, donde el paradigma cuantitativo/cualitativo queda supeditado a la integración de diferentes métodos que al conjugarlos pueden servir de apoyo en el proceso clínico (Bausela, 2009). La Neuropsicología, desde una

aproximación cualitativa, se interesa por analizar el proceso, la serie de pasos y la forma como el sujeto resuelve las pruebas; no le interesa el resultado, ni las calificaciones en cada test aplicado. A diferencia, la Neuropsicología con orientación cuantitativa se centra en el resultado, en las normas que explican el desempeño y en obtener un producto (Pérez, 2001). Por esto, la aplicación de test constituye un apoyo metodológico en la labor del neuropsicólogo solo si se pretende identificar el perfil cognitivo a través del uso de procedimientos orientados por principios construidos por la ciencia Neuropsicológica; de lo contrario, se caería en el prototipo de la Psicología psicométrica (Solovieva, Quintanar, Lázaro, 2006). El objetivo del presente trabajo es mostrar los resultados en diferentes test utilizados por neuropsicólogos para medir atención, memoria (verbal-visual), función ejecutiva y lenguaje los cuales fueron aplicados a 141 personas de ambos sexos, sin antecedentes neurológicos.

Palabras clave: *test neuropsicológicos, percentil, funciones cognitivas, datos normativos.*

EVALUACIÓN PROTEÓMICA CEREBRAL (HIPOCAMPO) EN RATAS EXPUESTAS A DIFERENTES NIVELES DE ESTRÉS INDUCIDO POR EL NADO FORZADO

Guerrero N^{1,2}; Torres SR¹; Conde C²

1 Escuela de Química, Facultad de Ciencias. 2 Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Grupo de Investigación en Bioquímica y Microbiología.

En general, los estímulos estresores pueden inducir respuestas adaptativas o mal adaptativas dependiendo, entre otras cosas, de la intensidad y la duración. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios que relacionen cuantitativamente y cualitativamente la intensidad de estrés al que es expuesto un animal y la expresión de proteínas del hipocampo. *Objetivo:* evaluar la expresión diferencial de proteínas hipocampales en ratas wistar-UIS, expuestas a diferentes niveles de estrés inducido por el nado forzado. *Materiales y métodos:* se utilizaron 30 ratas Wistar-UIS machos distribuidas aleatoriamente en 3 grupos según el tiempo de exposición al nado forzado como estímulo estresor (0, 5 y 15 minutos). Después de 24 horas se extrajeron hipocampos dorsales y se realizó electroforesis bidimensional de las proteínas extraídas. A continuación, se llevó a cabo el procesamiento de las imágenes de los geles obtenidos utilizando el software PDQUEST 2D. Aquellas proteínas en las se detectaron intensidades asociadas a los tiempos de exposición al estímulo, se identificaron de manera presuntiva utilizando la base de datos bioinformática EXPASY (www.expasy.org). *Resultados:* de acuerdo con el análisis proteómico y bioinformático se identificaron 60 proteínas, de las cuales, 38 eran comunes al hipocampo derecho e izquierdo; 13 del hipocampo derecho y 9 del izquierdo. *Conclusión:* se encontraron diferencias en la expresión de proteínas entre el hipocampo derecho e izquierdo del tipo dosis dependientes decrecientes después de haber sido sometido al animal a diferentes niveles de estrés inducido por la prueba de nado forzado.

Palabras clave: *estrés, nado forzado, hipocampo, proteómica.*

EXPERIMENTAL APPROACHES FOR DISRUPTING APP/A β INTERACTION

Bignante EA¹; Zaa C²; Morrone R³; Lorenzo A¹

1 Instituto de Investigación Médica Ferreyra (INIMEC). 2 Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. 3 CNR, Istituto di Chimica Biomolecolare, Catania, Italia.

In patients with Alzheimer disease (AD) the β -amyloid (A β) peptide is found elevated forming amyloid deposits at the cortical and temporary regions of the brain (Stéphan et al., 2001). The A β peptide is a proteolytic fragment of amyloid precursor protein (APP) a trans-membrane protein ubiquitously expressed. In the amyloidogenic pathway the γ -secretase cleaves near the APP cytosolic border of the membrane to liberate the APP intracellular domain (Weggen et al., 2007). However it has been suggested a potential role of the APP in the mediation of the neurotoxicity through interaction with amyloid peptide (Lorenzo et al., 2000). On the other hand non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) constitute members of a new class of γ -secretase's modulators (enzyme of amyloidogenic pathway in the A β production) that in contrast with the majority of inhibitors it does not inhibit other substrate of γ -secretase (Sonnen et al., 2010). Potential roles for AINEs in prevention and treatment in AD has been described. Some of these components have been demonstrated to exercise antiinflammatory and anti-amyloidogenic activities (Weggen et al., 2007). In the present study the racemic R-S forms exerts a significative decrease of the interaction APP/ A β 25-35, in comparison to the R or S forms separately. Besides, its has been demonstrated that the extracellular yuxtamembrana's sequence mediate the interaction of fibrillar toxic forms of the amyloid peptide with his parental protein APP which promotes the neuronal neurotoxicity (Kedikian et al., 2010). Furthermore, previous studies showed evidence that the R and S racemic forms of flurbiprofen decreases selectively.

EXPOSICIÓN CRÓNICA O AGUDA A METALES ALTERA LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA EN DROSOPHILA MELANOGASTER: UN MODELO DE ESTUDIO DE PARKINSONISMO

Bonilla-Ramírez L; Jiménez-del-Río M; Vélez-Pardo C

Facultad de Medicina, Instituto de investigación Medica, Grupo de Neurociencias, Universidad de Antioquia (UdeA), Calle 62 # 52-59, SIU, Medellín, Colombia.

Los biometales hierro, manganeso y cobre han sido asociados a la enfermedad de Parkinson y Parkinsonismo¹⁻³. En este trabajo, nosotros demostramos por primera vez que la exposición crónica (0,5mM por 15 días) o aguda (15mM por 5 días) a estos metales reduce significativamente la supervivencia y la actividad locomotora en *Drosophila melanogaster*. Se encontró que la concentración de estos biometales se incrementa drásticamente en los cerebros de *Drosophila* alimentada crónica o agudamente con cada metal. Se logró evidenciar que la acumulación de los metales en las cabezas de las moscas está asociada a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas (4). Interesantemente, encontramos que el número de neuronas dopaminérgicas del grupo PPL2ab

fue reducido por los tres metales en ambos tratamientos y el grupo PPL3 fue reducido solo en el tratamiento agudo con cada metal. Adicionalmente, encontramos que los quelantes desferoxamina, ácido etilendiaminotetraacético y D-penicilamina son capaces de proteger, pero no de rescatar a *Drosophila melanogaster* de la intoxicación por metales. En conjunto, estos resultados sugieren que el hierro, manganeso y cobre son capaces de destruir las neuronas dopaminérgicas en el cerebro de la mosca afectando su capacidad de movimiento. Este trabajo muestra por primera vez síntomas semejantes a la enfermedad de Parkinson en *Drosophila melanogaster* inducidos por metales y contribuye al entendimiento y comprensión del efecto tóxico de los iones metálicos con el propósito de diseñar posibles aproximaciones terapéuticas más efectivas para el parkinsonismo.

Palabras clave: *cobre, Drosophila melanogaster, manganeso, Parkinson, parkinsonismo, hierro.*

Financiado por Colciencias proyecto No. 1115-408-20504 y el proyecto Enfermedades Neurodegenerativas- UdeA-8780.

EXPRESIÓN DE ALTRUISMO EN NIÑOS Y JÓVENES DE DIFERENTES CIUDADES CAPITALES DE COLOMBIA

Martínez J; Aponte M; Caicedo JC

Centro de Investigaciones sobre Dinámica Social, CIDS – Área Salud y Sociedad, Facultad de Ciencias Sociales y Humanas, Universidad Externado de Colombia.

En el marco de la investigación “Construcción y expresión de los comportamientos de cooperación y agresión” se aplicó el juego del dictador (2-3) de oportunidades a 903 estudiantes, hombres y mujeres con edades de 10 a 17 años, de colegios oficiales de nueve ciudades capitales de Colombia representativas de las regiones culturales. El juego consistió en que un único estudiante debe decidir qué cantidad de fichas (recurso) se reparte entre él y otro jugador desconocido, lo que busca generar una situación dilemática. La decisión tomada permite medir el comportamiento altruista (4) de los sujetos. Se analizaron el número de fichas donadas teniendo en cuenta sexo, rangos de edad y ciudad. Los resultados obtenidos muestran que la tendencia general de niños y jóvenes es donar muy poco, entre 0 y 3 de 10 fichas posibles (media 1,88, mediana 1,0 y desviación estándar 2,2). No se presenta dimorfismo sexual en el comportamiento altruista (media 1,88 para los dos sexos). A mayor edad, mayor altruismo (de 10 a 12 años ≤ 5 fichas; de 13 y 14 años ≤ 7 ; de 15 a 17 años ≤ 10), al comparar los tres grupos de edad la tendencia de los rangos mayores es similar ($p=0.238$). Los contextos socioculturales podrían influir en las expresiones altruistas: Cartagena, Pereira y Cúcuta presentan mayor tendencia altruista (mediana 2,0), seguida por Pasto, Leticia, Quibdó y Cali (mediana 1,0), y San Andrés (mediana 0,0). Los datos muestran que existen factores del desarrollo como la edad y el ambiente que inciden en la expresión altruista.

Palabras clave: *cooperación, altruismo, recurso, teoría de juegos, desarrollo.*

EXPRESIÓN DE CRISTALINA ALFA B Y PROTEÍNA ACÍDICA FIBRILAR GLIAL EN TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO EN HUMANO

Becerra LV; Buriticá E; Escobar MI; Pimienta HJ

Centro de Estudios Cerebrales, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Este estudio es un intento preliminar para evaluar eventos secundarios asociados al trauma y la respuesta celular específica al mismo. Se evaluó la expresión de las proteínas Cristalina Alfa B y GFAP; la primera pertenece a la familia de las sHSPs y la segunda es un filamento intermedio del citoesqueleto glial. El aumento en la expresión de GFAP ha sido utilizado como indicador de reactividad glial en diversas patologías, incluyendo trauma craneoencefálico. La proteína Cristalina Alfa B se ha relacionado con supervivencia celular, actividad anti estrés oxidativo, actividad anti-inflamatoria, estabilización de proteínas del citoesqueleto, etc, en diversas patologías del sistema nervioso, pero aún no ha sido descrita en trauma. En el presente trabajo se determinó el perfil de expresión inmunohistoquímico de las proteínas Cristalina Alfa B y GFAP en corteza cerebral y sustancia blanca subcortical de pacientes con contusión cerebral removida en cirugía decompresiva. Con este fin se evaluaron 7 muestras de tejido cerebral humano contuso y el tejido se incubó por 24 horas con Anti-phospho-alpha-B Crystallin y Anti-GFAP. Se valoraron cuantitativamente las capas supragranulares e infragranulares de la corteza cerebral, así como la sustancia blanca subcortical. Encontramos que la expresión de las dos proteínas aumentó significativamente en la sustancia blanca, predominantemente en células de forma astrocítica. No se encontraron diferencias significativas en el perfil de expresión de las dos proteínas. La similitud en el perfil de expresión de CRYAB comparado con el de GFAP entre los diferentes sectores analizados permite considerar a Cristalina Alfa B como un indicador homólogo.

Palabras clave: *trauma craneoencefálico, Cristalina Alfa B, glía, citoesqueleto, GFAP: Proteína Acídica Fibrilar glial.*

EXPRESIÓN DE GENES RELACIONADOS CON PROCESOS DE COGNICIÓN Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LÓBULO FRONTAL HUMANO POSTERIOR A TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO

Rodas Y; Becerra L; Buriticá E; Gúzman F; Escobar M; Pimienta H

Centro de Estudios Cerebrales, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

El Trauma Cráneo Encefálico (TCE) constituye una de las principales causas de muerte y morbilidad en Colombia y el mundo. Al presentarse se inician alteraciones en la expresión de genes que determinan lesiones secundarias en el tejido y mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedades neurológicas a través del tiempo. Este estudio evaluó la expresión génica seguida de lesión del lóbulo frontal humano posterior a TCE usando la tecnología de microarreglos de oligonucleótidos con el fin de identificar genes candidatos a biomarcadores de lesión que están participando en los

mecanismos secundarios posterior a trauma. Mediante el análisis del transcriptoma por medio de la herramienta bioinformática DAVID se hallaron dos agrupamientos relacionados con procesos cognitivos y enfermedad de Alzheimer (EA). Algunos genes representativos en estos agrupamientos fueron: la apolipoproteína E (APOE), alfa 2 macroglobulina (A2M), fosfolipasa C beta 1 (PLBC1) y las calcineurinas PPP3CA y PP3CB, entre otros. Estos genes han sido relacionados con procesos de señalización de iones de calcio, orientación de procesos axonales, potenciación a largo plazo en la transmisión de señales entre neuronas y procesos de memoria y aprendizaje. Los genes identificados en los agrupamientos constituyen un punto de partida para el planteamiento de nuevos estudios que aclaren su contribución en la patofisiología del TCE y su relación con la alteración en los procesos cognitivos y de memoria en enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: *Trauma Cráneo Encefálico, lesión cerebral, expresión génica, lóbulo frontal, microarreglos de oligonucleótidos.*

EXPRESIÓN DE PROTEÍNA FOS EN MODELOS DE ANSIEDAD Y MEMORIA

Andrea Milena García Becerra

Facultad de Psicología, Universidad de la Sabana.

El uso de modelos animales para el estudio de procesos de ansiedad, particularmente el laberinto en cruz elevado y procesos de aprendizaje asociado a estímulos aversivos como es el caso del laberinto circular de Barnes, es ampliamente descrito en la literatura. Asimismo, el uso de condiciones particulares ambientales en estos modelos, así como cambios en los niveles de activación en los animales previos a la exposición, producen cambios en la respuesta comportamental en dichos modelos, lo que indica diferentes mecanismos neurales activados en cada respuesta y moduladores de los procesos de ansiedad y memoria. Para la identificación de estos mecanismos se ha utilizado la técnica de marcación de la inmunoreactividad de la proteína Fos como marcador de actividad celular. Dado que esta proteína permanece en el núcleo celular por un período corto, su detección ha sido usada para localizar los cuerpos neuronales activados por estímulos específicos. Serán presentados una serie de resultados que muestran la activación diferencial de estructuras cerebrales en tareas de aprendizaje relacionadas con la presencia de estrés utilizando el laberinto circular de Barnes y en respuestas en el laberinto en cruz elevado como respuesta de ansiedad modulada por estímulos de iluminación ambiental. Buscando relacionar mecanismos neurales con eventos comportamentales particulares observados en cada modelo.

Palabras clave: *proteína FOS, inmunoreactividad, protooncogenes, ansiedad, memoria, c-fos.*

FOTOTRANSDUCCIÓN MEDIADA POR MELANOPSINA EN RETINA DE POLLO

Hernández A^{1,3}; Ramírez JE^{1,3}; Pinzón A^{1,3}; Nasi E^{2,3}; Gómez MdP^{1,3}

1 Departamento de Biología. 2 Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia. 3 Centro Internacional de Física, Bogotá, Colombia.

En la retina de mamíferos una sub-población de células ganglionares expresa el fotopigmento melanopsina, y regula funciones no-visuales como el reflejo pupilar y el ciclo circadiano. Su escasez y difícil identificación, sin embargo, han obstaculizado el estudio de sus mecanismos de señalización. Contrariamente a los mamíferos, en la retina de aves la melanopsina se expresa masivamente también en la capa nuclear interna, lo cual facilitaría el análisis de la fototransducción. En el presente trabajo se utilizó la retina del embrión de pollo para esclarecer cuáles tipos de células expresan melanopsina, su funcionalidad, y explorar la conjetura de que la señalización está mediada por la proteína Gq, como en las células visuales de los invertebrados. A partir de péptidos inmunogénicos basados en la secuencia de aminoácidos de la melanopsina de pollo, se desarrollaron anticuerpos policlonales cuya efectividad fue verificada por Western-blot. El patrón de expresión de melanopsina fue corroborado por inmunofluorescencia en secciones de retina. Luego, para refinar la localización, desarrollamos una preparación de células enzimáticamente dissociadas; su viabilidad –requisito indispensable para estudios de fotosensibilidad– fue confirmada por registros electrofisiológicos con la técnica del “patch-clamp”. En células aisladas la immuno-reactividad se ceñía a neuronas muy pequeñas (<5 µm) y algunas bipolares. La presencia de Gq fue también establecida inmunológicamente. Puesto que la activación de Gq induce liberación interna de Ca²⁺, se llevaron a cabo mediciones de calcio con sondas fluorescentes. La luz produjo un incremento de calcio citosólico, que, nuevamente, ocurrió en neuronas pequeñas y unas pocas bipolares.

Palabras clave: *melanopsina, fototransducción, retina.*

HEMANGIOBLASTOMA DE FOSA POSTERIOR EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: REPORTE DE UN CASO

Valderrama JE¹; Páez AM²

1 Grupo de Investigación en Ciencias Quirúrgicas, Programa de Medicina y Cirugía, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira. 2 Departamento de Cirugía, Programa de Medicina y Cirugía, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario San Jorge, Pereira, Colombia.

Los hemangioblastoma son tumores infratentoriales poco comunes, relativamente benignos, de rara histogénesis y con mayor presencia en edades pediátricas. Representan el 1,5-2,5% de todos los tumores intracraneales. Aunque el sitio más frecuente en que estos tumores se desarrollan es el cerebelo, también pueden aparecer en la médula. La mayoría son esporádicos, pero hasta una quinta parte están asociados con enfermedad de Von Hippel- Lindau (VHL). Se presentan con

síntomas de incremento de la presión intracraneana y síntomas neurológicos focales. Presentamos un caso de hemangioblastoma cerebeloso no asociado a la enfermedad de VHL y se revisa la literatura.

Palabras clave: *neoplasias infratentoriales, hemangioblastoma.*

HYPOCRETIN ANTISENSE INJECTIONS INTO THE LATERAL HYPOTHALAMUS DECREASE LOCOMOTOR ACTIVITY IN CATS, BUT SLEEP TIME UNDER RESTRAINED CONDITIONS REMAIN UNCHANGED

Rojas M¹; Chase M²

1 Laboratorio de Fisiología Animal, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. 2 Web-science, Los Angeles, California.

Prior studies have shown that the hypocretinergic system in the lateral hypothalamus (LH) is involved in the control of locomotor activity, wakefulness, feeding, and other functions. We examined locomotor activity following the injection of preprohypocretin mRNA antisense (Hcrt AntiS) into the LH of chronically-prepared cats. Bilateral microinjections of Hcrt antiS were carried out in three cats. Behavioral observations and data obtained with an Actiwatch were used to monitor locomotor activity; electroencephalogram, and electromyogram were recorded in the experimental animals under restrained conditions to monitor sleep behaviour. Microinjections of hypocretin antisense into the LH were followed by locomotor activity decreases of 34.7 +/- 6.6 %, in contrast to control-sense administration 15.5 +/- 2.5 %; sleep time remained unchanged. These data suggest that the hypocretinergic system is directly involved in the generation of locomotor activity.

Palabras clave: *Hypocretin, cats, antisense, locomotion, sleep.*

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN COLOMBIA A TRAVÉS DE MODELOS POISSON Y LOGIT MULTIVARIADO

Segura L⁷; Ortega J^{1,5}; Morales L^{1,8}; Mejía A¹; Guzmán Y⁶; Niño L⁶; Forero D^{1,5}; Pardo R^{1,2,5}; Arboleda G^{1,4,5}; Yunis J^{1,4,5}; Arboleda H^{1,3,5}; López LA⁷

1 Grupo de Neurociencias e Instituto de genética, Universidad de Colombia, Bogotá, Colombia. 2 Departamento de Medicina Interna. 3 Departamento de Pediatría. 4 Departamento de Patología. 5 Programa de Maestría en Neurociencias. 6 Programa de Maestría en Ingeniería de Sistemas. 7 Programa de Maestría en Estadística, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. 8 Department of Pharmacology, University of Alberta, Canada.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia de carácter degenerativo siendo una enfermedad de relativamente alta frecuencia en adultos mayores de 50 años; en la caracterización de la enfermedad se han propuesto muchos estudios, los cuales buscan identificar, describir e inferir

acerca de los principales factores (tanto ambientales como genéticos) que podrían influir en el desarrollo de la EA. Los estudios a gran escala (Hap Map), que buscan generalizar el comportamiento de una enfermedad, solo han demostrado que, aunque estas sean comunes a escala mundial, es mejor tener en cuenta la heterogeneidad que presentan las poblaciones donde se desarrollan, para una mejor descripción y caracterización de estas dentro de las poblaciones específicas. En Colombia hasta el momento no se ha realizado un estudio a gran escala de la EA, es por esto, que con este trabajo se van a identificar factores de riesgo de la EA teniendo como soporte estadístico los modelos: de Regresión Poisson multivariados, logit multivariado y los Modelos Log-Lineales, en razón a que las variables consideradas en el estudio por lo general son conteos. Para el desarrollo de este estudio, se consideró una muestra conformada por pacientes con diagnóstico de demencia, y un grupo de controles, voluntarios, sin antecedentes personales ni familiares de enfermedades neurodegenerativas y/o psiquiátricas. Inicialmente, para la muestra de pacientes colombianos se realizaron pruebas chi-cuadrado para la asociación, encontrando que el diagnóstico (EA o Sano) está asociado con el género, teniendo los hombres un mayor riesgo de desarrollar EA que las mujeres.

Palabras clave: *enfermedad de Alzheimer, polimorfismos, modelos lineales generalizados, modelos Logit, Regresión Poisson, Modelos Log-Lineales.*

IDENTIFICACIÓN DEL GEN ASOCIADO AL SÍNDROME PROGEROIDE NEONATAL (SÍNDROME WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH)

Arboleda G¹, Ramírez N¹, Morales LC¹, Guevara C¹, Hernández H¹, Arboleda CE¹, Yunis JJ¹, Alkuraya F², Arboleda H¹

1 Grupo de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. 2 King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Arabia Saudita.

El síndrome Wiedemann–Rautenstrauch syndrome (SWR: OMIM 264090) es un síndrome progeroide autosómico recesivo que presenta características del envejecimiento al nacimiento, lo que lo diferencia de la progeria de síndrome Hutchinson–Gilford (SHGP). La etiología del SWR permanece desconocida. *Objetivo:* elucidar las bases celulares y moleculares del SWR. Se realizó secuenciación de los exones de Lamina A/C. En fibroblastos de dos pacientes se realizó análisis de crecimiento celular, longitud telomérica (PCR-tiempo real), expresión de Lamina A/C (microscopía confocal y western blot), y se comparó con fibroblastos control y SHGP. El gen causante del SWR se determinó por mapeo por homocigocidad (Affymetrix 6.0), y análisis completo del exoma. Se excluyeron mutaciones en Lamina A/C. El crecimiento de las células SWR es menor y presentan marcadores de senescencia prematura, comparado con el control. Aunque el acortamiento de los telómeros en SWR es similar a los controles, ocurre en doblajes poblacionales más tempranos, es menor que en SHGP y se asocia a incremento en P16. A diferencia de las células SHGP, que son irregulares con expresión de progerina, las células de SWR tienen un núcleo pequeño pero de morfología normal y no expresan progerina. Se identificó una mutación de pérdida de sentido, homocigota en un paciente, para la cual los padres son portadores. Otros

pacientes SWR no presentaron esta mutación. Las células SWR presentan características que las diferencian del SHGP. El SWR es genéticamente heterogéneo, cuyo nuevo gen abre nuevas alternativas para el estudio del envejecimiento humano.

Palabras clave: *progeria, síndrome Wiedemann-Rautenstrauch, senescencia, laminaA/C, exoma.*

Financiado por: DIB-Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina-Universidad Nacional de Colombia y Colciencias.

IMPACTO DE LA INHIBICIÓN DE AKT MEDIADA POR C2-CERAMIDA SOBRE LA HEXOQUINASA

González DF; Arboleda G

Grupo de Muerte Celular y Neurociencias, Instituto de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

El adecuado funcionamiento celular en gran parte depende de la adecuada función mitocondrial, la cual es sustentada por el metabolismo glicolítico que proporciona los sustratos necesarios para el óptimo funcionamiento de la cadena respiratoria. La asociación de la hexoquinasa (HK, enzima limitante en el metabolismo glicolítico) con el complejo proteico VDAC a nivel de la membrana mitocondrial externa es vital para este proceso. En el presente trabajo se busca analizar cómo la vía de señalización PI3-K/AKT y su regulación por C2-ceramida modulan la función y localización sub-celular de la HK. Utilizamos un modelo de células dopaminérgicas (CAD); la localización subcelular de la HK se analizó mediante inmunohistoquímica y microscopía confocal; la fosforilación de AKT y expresión de HK se analizaron mediante western blotting. Los resultados muestran que la C2-ceramida incidió en la expresión de AKT y de su forma fosforilada, pero la expresión de la HK no varía significativamente luego de 1 y 6 horas. Adicionalmente, no se presentan variaciones significativas en la distribución de la proteína, en particular no se evidencian cambios significativos a nivel de su localización mitocondrial analizada por su colocalización con mitotracker. Es necesario realizar experimentos en tiempos más cortos de exposición.

Palabras clave: *Hexoquinasa, CAD, ceramida, neurotóxico, neuroprotección.*

Financiado por: DIB-Universidad Nacional de Colombia (201010016527) y Colciencias (202010016683).

IMPLEMENTACIÓN DE LA MEDICIÓN DE LOS PARÁMETROS FISIOLÓGICOS Y DE UNA BATERÍA DE PRUEBAS NEUROLÓGICAS Y COMPORTAMENTALES PARA LA EVALUACIÓN DE RATAS WISTAR SOMETIDOS A ISQUEMIA CEREBRAL FOCAL

Vera A; Rengifo J; Cardozo CF; Arango-Dávila CA

Universidad Icesi Universidad del Valle, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es la primera causa de incapacidad física en el mundo y la tercera de muerte. Entre los desenlaces comúnmente medidos en el ámbito experimental se encuentran el tamaño del infarto cerebral mediante técnicas histoquímicas y el desempeño funcional del biomodelo a través de pruebas neurológicas y comportamentales. En nuestro laboratorio se ha logrado estandarizar un modelo reproducible para la inducción de isquemia cerebral focal en ratas Wistar mediante la oclusión intraluminal de la arteria cerebral media (ACM) con un monofilamento. El propósito del presente trabajo fue monitorizar aspectos fisiológicos como presión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, temperatura y electrofisiología cerebral y evaluar los déficits funcionales inducidos por la oclusión de la ACM para determinar si estos déficits se correlacionaban con el tamaño del infarto cerebral. Se evaluaron dos grupos: uno sometido a oclusión de la ACM y el otro sometido al procedimiento quirúrgico sin oclusión. Antes de cirugía y 72 horas después, todas las ratas realizaron dos tests comportamentales (tests del cilindro y de la remoción de adhesivo) y una evaluación neurológica (test de García) que se aplicó antes y 12 horas, 36 horas y 72 horas después. Las ratas fueron sacrificadas y el área de infarto se midió mediante TTC. Nuestros resultados indican que existe una correlación entre el tamaño del infarto cerebral y los déficits funcionales observados. Estos datos sugieren que las pruebas comportamentales pueden ser útiles para determinar el compromiso funcional en el modelo de ECV utilizado y el monitoreo fisiológico permite una mejor estandarización del modelo.

Palabras clave: *variables fisiológicas, isquemia cerebral experimental, evaluación funcional.*

IMPLEMENTACIÓN DE UN ALGORITMO PARA DECODIFICACIÓN DE REGISTRO EEG EN EL DESARROLLO DE UN INTERFACE CEREBRO-COMPUTADOR NO INVASIVA

Mora-Cortés A

Katholieke Universiteit Leuven, Laboratorium voor Neurofysiologie, Leuven, Belgium. Fundación Universitaria Sánitas, Facultad de Psicología.

La Interfaz Cerebro-Computador (ICC) es una alternativa para convertir señales electrofisiológicas cerebrales en un sistema de comunicación entre un usuario y el mundo externo, por medio de la lectura y análisis correspondiente de la actividad cerebral. La ICC ha sido objeto de numerosos estudios que apuntan a su implementación como una herramienta con aplicaciones clínicas dadas las múltiples alternativas de uso que ofrece. Dicho avance en el desarrollo y optimización

con fines clínicos tiene como herramienta principal la actividad electroencefalográfica (EEG), la cual, una vez transmitida al programa computacional que la interpreta, convierte el computador/controlador en un canal de comunicación alternativo para el usuario. Esto se logra una vez las señales obtenidas son traducidas en datos de salida para las herramientas de control externo del usuario, como pantallas de computador, sillas de ruedas o prótesis artificiales. En el presente trabajo se desarrollaron dos diferentes algoritmos que permitieron decodificar registros de potenciales evocados (ERS/ERD) de movimientos imaginarios en sujetos entrenados para dicha tarea. En la primera parte se implementó un algoritmo que permitiera la decodificación de los ERS/ERD a partir de un número mínimo de electrodos, el cual resultó ser una técnica adecuada para la ICC. En el segundo estudio se desarrolló un algoritmo que permitiera la implementación de una técnica para la clasificación de ensayos únicos basado en el Common Spatial Pattern y complementado con a linear discriminator de manera que permitiera el entrenamiento del modelo con su posterior evaluación con los registros de prueba de la base de datos.

Palabras clave: *Interfaz Cerebro-Computador, electroencefalográfica, potenciales evocados, Common Spatial Pattern, linear discriminator.*

INDICADORES DE APRENDIZAJE Y MEMORIA EN EL LABERINTO CIRCULAR DE BARNES: EFECTOS DIFERENCIALES DEL ESTRÉS Y DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Lamprea MR

Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, Colombia.

Los efectos del estrés agudo sobre la memoria han sido bien descritos en varios trabajos realizados por el grupo de Neurofisiología Comportamental de la Universidad Nacional de Colombia. En particular se ha observado que la exposición a restricción motora aguda antes de la recuperación de una tarea espacial en el laberinto de Barnes es capaz de incrementar los indicadores clásicos de memoria de esta tarea (latencia de llegada al agujero meta y errores de agujero) (1). Un efecto semejante ha sido encontrado tras la aplicación sistémica de corticosterona usando el mismo instrumento (2). Sin embargo, solo recientemente hemos identificado otros efectos de estos tratamientos sobre la estrategia de navegación utilizada por los animales para la localización del agujero que les conduce a la caja de escape, en particular una interesante forma de navegación denominada mixta (3) en la cual los animales no llegan directamente al agujero meta, pero tampoco exploran de manera sistemática todos los agujeros del laberinto antes de alcanzarlo. Estos efectos sobre la estrategia de navegación, sin embargo, difieren de acuerdo al tipo de tratamiento al que se exponga a los animales para la inducción del estrés (comportamental o farmacológico), lo que permite sugerir la participación de mecanismos diferentes en cada caso. Los resultados descritos se discuten a la luz de las teorías actuales sobre estrategias de navegación (4) y sobre trabajos recientes llevados a cabo en nuestro laboratorio en los cuales se manipula el acceso a información contextual.

Palabras clave: *laberinto de Barnes, navegación, rata, corticosterona, estrés, claves contextuales.*

INMUNORREACTIVIDAD DE GABA Y GLUTAMATO EN LA CORTEZA FRONTAL Y EL CEREBELO DE RATONES INFECTADOS CON RABIA MEDIANTE DOS VÍAS DE INOCULACIÓN

Rengifo AC^{1,2}; Santamaría G¹; Torres-Fernández O¹

1 Grupo de Morfología Celular, Instituto Nacional de Salud. 2 Universidad Nacional de Colombia.

La rabia es una enfermedad viral que induce cambios bioquímicos en la función neuronal (1). Estos incluyen, entre otros, alteraciones en el metabolismo de los neurotransmisores (2). Los signos clínicos de la rabia indican que se podría afectar el sistema GABA-glutamato y, por lo tanto, el balance entre inhibición y excitación neuronal (3). En este trabajo se evaluó la inmunorreactividad (ir), para tres marcadores neuronales, en la corteza frontal y el cerebelo de ratones infectados con rabia, mediante dos tipos de inoculación. Se inocularon ratones adultos por vía intramuscular e intracerebral con virus de la rabia CVS; en la etapa terminal de la enfermedad se anestesiaron y se sacrificaron por perfusión con paraformaldehído y glutaraldehído. Se obtuvieron cortes en vibrátomo y se procesaron para inmunohistoquímica con anticuerpos anti-Glu (glutamato), anti-GABA y anti-PV (parvoalbúmina), un marcador de células GABAérgicas. Se realizaron conteos celulares y análisis densitométricos. En la corteza cerebral se demostró aumento significativo en la Glu-ir y pérdida de GABA-ir por las dos vías de inoculación. En las folias del cerebelo se halló aumento de Glu-ir en la capa granular así como aumento de PV-ir y pérdida de GABA-ir en la capa molecular, solo después de la inoculación intramuscular. Los resultados fueron similares en los núcleos profundos. La inoculación intracerebral del virus no provocó cambios de inmunorreactividad para GABA, Glu, y PV en ninguna de las áreas del cerebelo.

Palabras clave: *glutamato, GABA, corteza cerebral, cerebelo, rabia.*

LA INHIBICIÓN DE LA VÍA PI3K/AKT AUMENTA LA EXPRESIÓN DE PINK1

Amórtegui J, Corredor C, Contreras M, Niño A, Arboleda H, Arboleda G.

Grupos de Muerte Celular y Neurociencias, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia.

La identificación de genes relacionado con formas familiares de la enfermedad de Parkinson ha proporcionado ideas sobre los mecanismos de la enfermedad. La degeneración crónica y progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNpc) durante esta enfermedad se ha vinculado con disfunción mitocondrial. PINK1 es una quinasa tipo serina/treonina localizada principalmente en la mitocondria y recientemente se ha relacionado con la dinámica y autofagia mitocondrial. Nuestro objetivo es establecer la relación entre la vía de supervivencia PI3K/AKT/mTOR y la función de PINK1 en el proceso de autofagia mitocondrial usando como modelo la línea celular humana SHSY5Y. La activación e inhibición de AKT se realizó tratando las células con IGF1 y C2-ceramida respectivamente y el proceso de autofagia se determinó midiendo

los niveles de expresión de mTOR y LC3I/II. La inhibición de la vía de supervivencia PI3K/AKT con ceramida aumentó los niveles basales de PINK1 y de LC3II (relacionado con un proceso de autofagia activo). Esto sugiere a la vía autofágica de neuroprotección mediada por PINK1 como un mecanismo compensatorio ante la inhibición de la vía de supervivencia neuronal PI3K/AKT.

Palabras claves: *PINK1, autofagia, fisión fusión, Parkinson.*

LA ATORVASTATINA EN FASE AGUDA POST-ISQUEMIA PROTEGE DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA A LARGO TÉRMINO: MECANISMO DEPENDIENTE DE NR2B

Gutiérrez-Vargas J; Muñoz-Manco JI; Cardona-Gómez GP

Grupo de Neurociencias de Antioquia, Área de Neurobiología Celular y Molecular, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Las estatinas son fármacos inhibidores de la síntesis del colesterol que ejercen diversos efectos vasculares y neuroprotectores benéficos (1). Sin embargo, hay pocos estudios que demuestran el mecanismo protector de las estatinas en isquemia cerebral (2). En este estudio nosotros evaluamos el papel de la subunidad 2B del receptor NMDA (NR2B) en la recuperación por atorvastatina (ATV) en un modelo de isquemia cerebral. Ratas Wistar fueron sometidas a una isquemia cerebral focal (t-MCAO) y luego tratadas con 10 mg/kg de ATV a partir de las 6 horas post-isquemia durante 3 días consecutivos. Nuestros resultados muestran que en la corteza cerebral a las 72 horas post-isquemia la ATV evita la redistribución NR2B en el soma y recupera tanto su asociación con PSD-95 como su inmunoreactividad en los procesos neuronales. Estos resultados están acompañados por un aumento en el número de clústers NR1 y PSD-95, así como de la recuperación de los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Posteriormente, nosotros bloqueamos farmacológicamente la subunidad NR2B con el ifenprodil en cultivos corticales sometidos a excitotoxicidad por glutamato y encontramos que dicha inhibición previene del efecto de la ATV en la recuperación del BDNF. Adicionalmente, el tratamiento con ATV recupera del déficit de aprendizaje y memoria espacial a los 15 días post-isquemia y en el hipocampo mejora los niveles de BDNF y restablece el complejo molecular NR2B/PSD-95. Nuestros resultados sugieren que NR2B es una diana molecular fundamental en las plasticidad sináptica y recuperación funcional mediada por ATV después de la isquemia cerebral.

Palabras clave: *atorvastatina, isquemia cerebral, NR2B, plasticidad sináptica.*

LA MELATONINA INDUCE LA DIFERENCIACIÓN Y REGULA EL ESTRÉS OXIDATIVO NEURONAL: COMPLEMENTO TERAPÉUTICO PARA LA REPOSICIÓN CELULAR EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Mendivil-Pérez M¹; Buyejos J²; Acuña D²; Escames G²; Vélez-Pardo C¹; Jiménez-del-Río M¹

1 Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Médicas, Grupo de Neurociencias, Universidad de Antioquia, SIU, Medellín, Colombia. 2 Centro de Investigación Biomédica, Instituto de Biotecnología, Universidad de Granada, España.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una entidad neurodegenerativa de alta prevalencia en Colombia (1), originada por factores genéticos y ambientales que confluyen en el daño oxidativo mitocondrial (2). Entre los tratamientos propuestos para contrarrestar sus consecuencias de deterioro neuronal, se incluyen la reposición neuronal a partir de células madre mesenquimales (MSCs) (3) y el uso de la melatonina como antioxidante de protección mitocondrial (4) e inductor de diferenciación celular (5). Con base en este conocimiento, en este estudio evaluamos los efectos de la melatonina durante la diferenciación eficiente de neuronas, a partir de MSCs aisladas de cordón umbilical. Para lograr este objetivo, las MSCs fueron cultivadas y diferenciadas a neuronas en presencia de melatonina. En dichas neuronas se determinó mediante pruebas inmuno-histoquímicas la presencia de marcadores de inmadurez y madurez neuronal; asimismo, tras el tratamiento con rotenona se cuantificaron los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y se determinó el potencial de membrana mitocondrial. Los resultados muestran que partiendo de un tejido disociado se pueden generar neuroesferas en 24 horas y que la melatonina es capaz de reducir los marcadores de inmadurez y promover la aparición de marcadores de madurez neuronal tras 48 horas de diferenciación, al mismo tiempo que disminuye los niveles de ROS y logra mantener la estabilidad mitocondrial. Estos hallazgos demuestran que la melatonina puede ser utilizada como un factor de diferenciación neuronal y como antioxidante contra el daño oxidativo protegiendo la mitocondria durante la neurodegeneración.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, células madre mesenquimales, estrés oxidativo, melatonina, diferenciación neuronal.

Financiado por Colciencias #1115-343-19119, Fundación Carolina 2011, Universidad de Granada-España.

LA SOBREENPRESIÓN DEL GEN DJ-1 FAVORECE LA FOSFORILACIÓN DE AKT Y DISMINUYE LA AUTOFAGIA FRENTE A C2-CERAMIDA EN CÉLULAS CAD

Niño A, Contreras MJ, Arboleda G

Grupos de Muerte Celular y Neurociencias, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia.

La mayoría de casos de enfermedad de Parkinson se presentan de forma esporádica. Sin embargo, estudios genéticos han identificado mutaciones en ciertos genes que se asocian a formas familiares

de inicio temprano de la enfermedad, entre ellos se encuentra el gen DJ-1 que codifica para una proteína cuya función neuroprotectora no ha sido esclarecida aún. El objetivo del presente trabajo es analizar en un modelo in vitro el mecanismo molecular del efecto de la sobreexpresión del gen DJ-1 sobre el metabolismo neuronal, particularmente en la autofagia y la vía de supervivencia neuronal mediada por PI3K/AKT, estudiando su acción frente a la neurotoxina C2-ceramida, en una línea neuronal dopaminérgica de origen mesencefálico, las células CAD. Las células fueron transfectadas transitoriamente usando los plásmidos pCDNA3.1 como control y el vector pCDNA3.1 DJ-1-WT para la sobreexpresión de DJ-1; la viabilidad celular fue evaluada por MTT y LDH, se realizó Western Blot contra AKTp, AKTt, mTORt, mTORp y LC3; mientras que la autofagia se evaluó por inmunofluorescencia de LC3. La sobreexpresión de la proteína DJ-1-WT humana disminuye la de-fosforilación de AKT causada por C2-ceramida, asociado a la inhibición de PTEN. De esta forma se potencia la vía de supervivencia neuronal PI3K/AKT. Adicionalmente, la localización perinuclear de LC3 inducida por C2-ceramida presentó un patrón difuso en las células que sobreexpresan DJ-1, indicando una disminución de la autofagia.

Palabras clave: *Parkinson, DJ1, AKT, Autofagia, mTOR.*

Financiado por: Colciencias, y DIB-Universidad Nacional de Colombia.

LOW DOSES OF PARAQUAT AND POLYPHENOLS PROLONG LIFE SPAN AND LOCOMOTOR ACTIVITY IN KNOCK-DOWN PARKIN DROSOPHILA MELANOGASTER EXPOSED TO OXIDATIVE STRESS STIMULI: IMPLICATION IN AUTOSOMAL RECESSIVE JUVENILE PARKINSONISM

Bonilla-Ramírez L; Jiménez-del-Río M; Vélez-Pardo C

School of Medicine, Medical Research Institute, Neuroscience Research Group, University of Antioquia (UdeA), Calle 62 # 52-59, SIU, Medellín, Colombia.

Previous studies have shown that polyphenols might be potent neuroprotective agents¹⁻³ in *Drosophila melanogaster* Canton-S acutely or chronically treated with paraquat (PQ) a selective toxin for elimination of dopaminergic neurons by oxidative stress⁴. This study reports that knock-down (K-D) parkin *Drosophila melanogaster* (*D. melanogaster* ::TH-GAL4; UAS-RNAi-parkin) chronically exposed to PQ (0.1-0.25mM), vitamin E (VE, 0.5mM), FeSO₄ (Fe, 0.1 mM), desferoxamine (DFO, 0.01mM), clioquinol (CQ, 0.01mM) alone or (0.1mM) PQ in combination with polyphenols propyl gallate (PG, 0.1mM), gallic acid (GA, 0.5mM), epicatechin (EC, 0.5mM) and epigallocatechin (EGC, 0.5mM) significantly show higher life span and locomotor activity than untreated K-D parkin flies or treated with (1, 5, 20mM) PQ alone. The protective effects of the low PQ concentrations and iron might be explained by a phenomenon known as "hormesis". However, pre-fed K-D parkin flies with (0.1mM) PQ for 7 days and then exposed to (0.25mM) for 8 days neither affect survival nor climbing of K-D *Drosophila* compared to flies treated with (0.25mM) PQ alone. Interestingly, VE alone was more capable to increase K-D parkin flies survival

and climbing than polyphenols alone. However, when K-D parkin flies were exposed to (0.1mM) PQ with either VE, or polyphenols, a significant reduction in life span and climbing abilities was observed. Our present findings support the notion that genetically modified *Drosophila melanogaster* might be a suitable model to study genetic (e.g., parkin) and environmental (e.g., PQ) factors as causal and/or modulators in the development of PD.

Keywords: *Drosophila melanogaster*, locomotor, Parkin, Parkinson, paraquat, polyphenols

Supported by Colciencias grants #1115-408-20504.

MAPPING OF ALPHA-NEO-ENDORPHIN-IMMUNOREACTIVITY IN THE HUMAN AND MONKEY BRAINSTEM: A COMPARATIVE STUDY

Duque E¹; Mangas A²; Narváez JA³; Coveñas R²

1 Universidad Pontificia Bolivariana, Montería, Laboratorio de Neurociencias, Montería, Colombia. 2 Universidad de Salamanca, Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL), Laboratorio de Neuroanatomía de los Sistemas Peptidérgicos, Salamanca, España. 3 Universidad de Málaga, Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología, Málaga, España.

By using an immunocytochemical technique (ABC), we have studied the distribution of immunoreactive fibres and cell bodies containing alpha-neo-endorphin in the adult human (with no prior history of neurological or psychiatric disease) and monkey brainstem. In the human, a low density of immunoreactive cell bodies containing alpha-neo-endorphin was observed in the medullary central gray and in the spinal trigeminal nucleus (gelatinosa part), whereas in the monkey cell bodies containing the neuropeptide (moderate density) were found at the level of the spinal trigeminal tract. Alpha-neo-endorphin-immunoreactive fibres were widely distributed throughout the human and monkey brainstem. This distribution was quite similar in both species. However, in the monkey a high density of fibres containing alpha-neo-endorphin was observed in the substantia nigra, but not in human. The presence of alpha-neo-endorphin in several nuclei of the brainstem of the species studied suggests that they can be involved in several physiological functions (cardiovascular and respiratory mechanisms, nociception, disorder...), acting as a neurotransmitter and/or a neuromodulator.

Keywords: *alpha-neo-endorphin*, brainstem, human, monkey, immunocytochemistry

MEMORIA DECLARATIVA CONGRUENTE CON SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA

Botelho S; Suárez RN; Vásquez DA

Universidad Pontificia Bolivariana, Bucaramanga.

Algunos estudios han propuesto que la memoria selectiva para información negativa en la depresión contribuye a la duración y severidad del episodio depresivo, además, que las cogniciones negativas, producto de esquemas disfuncionales, cumplen un papel importante en la etiología y el curso de este desorden. Con base en lo anterior, el objetivo del presente estudio fue evaluar la memoria emocional en personas con y sin sintomatología depresiva a través de una prueba auditivo-visual. Se evaluaron 73 estudiantes universitarios, hombres y mujeres con edades entre los 18 y 40 años distribuidos en dos grupos: con sintomatología depresiva (32) y sin sintomatología depresiva (40) utilizando la Escala CES-D utilizando un punto de corte de 20. De manera general, las personas con sintomatología depresiva no presentaron el efecto de potenciación mnemónica asociada al contenido de la versión emocional de la prueba, a pesar de atribuirle un mayor valor emocional y de asociarla a la emoción tristeza. De manera general, los resultados del presente estudio no demuestran recuerdo mejorado para la información de valencia negativa en los sujetos con sintomatología depresiva, no comprobando, por lo tanto, la hipótesis de congruencia emocional.

Palabras clave: *memoria emocional, sintomatología depresiva, CES-D, prueba auditivo-visual, congruencia emocional.*

MÉTODO COMPUTACIONAL PARA LA DETECCIÓN DE POTENCIALES DE ACCIÓN MULTIUNITARIOS EN LA CORTEZA MOTORA PRIMARIA DE LAS VIBRISAS EN RATAS DESPIERTAS Y ACTIVAS

Díaz F; Troncoso J; Múnera A

Laboratorio de Neurofisiología Comportamental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.

Se desarrolló en MATLAB un método para identificar mediante análisis wavelet potenciales de acción multiunitarios (PAM) en la actividad electrocortigráfica de la corteza motora primaria de las vibrisas (M1vECG) de ratas despiertas y activas. La señal cruda de M1vECG se descompuso usando la transformada discreta wavelet y se seleccionó una banda de alta frecuencia (800-1300 Hz). A partir de esta señal filtrada fueron discriminados PAM por simple cruce de umbral. Únicamente los eventos cuya forma fuera similar al potencial típico de las neuronas piramidales de la capa V de la corteza motora fueron tomados en cuenta y el resto fueron descartados. Se hizo un promedio de la señal M1vECG disparado por los PAM así seleccionados y con base en él se construyó una wavelet a medida. Se aplicó una transformada continua a la señal M1vECG usando la wavelet a medida y se hallaron nuevos PAM de acuerdo con el valor de los coeficientes de energía obtenidos por dicha transformación (máximos locales a través de las diferentes bandas de frecuencia y nivel mínimo de energía), para obtener los PAM con mayor similitud al patrón. Los resultados muestran que este

nuevo método ofrece un mayor nivel de discriminación de PAM (un orden de magnitud mayor) con respecto al método tradicional de cruce de umbral usando criterios similares. Adicionalmente, este método permite encontrar PAM con base en la similitud con un patrón de interés, en contraste al método de cruce por umbral, que puede identificar eventos muy diferentes al patrón de interés.

Palabras clave: *análisis wavelet, corteza motora, vibrisas, MATLAB, ratas.*

MINDFULNESS: UNA PROPUESTA DE APLICACIÓN EN REHABILITACIÓN NEUROPSICOLOGÍA

Sarmiento-Bolaños MJ¹; Alexander Gómez A²

1 Universidad de San Buenaventura, Instituto Colombiano de Neurociencias, Colombia. 2 Universidad Federal de Paraná, Brasil.

A través de la meditación, las personas se hacen conscientes de lo que sucede en su cuerpo y mente, aceptando las experiencias presentes tal y como estas son y logrando una mejor comprensión de la verdadera naturaleza de las cosas. Las prácticas de meditación y su inclusión como técnica de intervención ha generado gran interés por identificar los mecanismos cerebrales a través de los cuales dichas prácticas actúan. Diferentes estudios plantean que la práctica de la meditación se asocia con la utilización de diferentes redes neuronales así como con cambios en la estructura y el funcionamiento cerebral, representados en mayor concentración de sustancia gris en estructuras como el hipocampo y la ínsula anterior derecha, Corteza Orbito-Frontal y mayor participación de la Corteza Cingulada Anterior (ACC). Estos y otros estudios no relacionados muestran las múltiples implicaciones de la práctica regular de Mindfulness en las estructuras y funciones del cerebro y su relación con ciertos estados observables y subjetivos en las personas que lo practican. Dicha evidencia propició la inclusión de Mindfulness en la terapia psicológica donde se han desarrollado múltiples aplicaciones y estudios dirigidos a probar su efectividad en el tratamiento de problemas, afectivos, emocionales, manejo de crisis, habilidades sociales, creatividad verbal, adicciones y manejo del *craving*, estrés en familiares y/o cuidadores de pacientes con demencia, entre otros. No obstante, en rehabilitación neuropsicológica no hay propuestas formales de intervención.

Palabras clave: *Mindfulness, rehabilitación neuropsicológica, aprendizaje, factor neuropsicológico, atención, TDAH.*

MODEL OF CLUSTERING OF CA-CHANNELS DEDUCED FROM THE KINETICS OF BK CURRENTS IN DOPAMINE NEURONS DURING DEVELOPMENT

Ramírez-Latorre JA

Grupo de Investigación en Neurociencias, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario.

Many connections between key areas of the basal ganglia are made around birth when animals are exposed to a host of new affective, cognitive, and sensori-motor stimuli, for which the animals have

to make neuronal connections in order to respond to these stimuli appropriately. Dopamine (DA) plays a role in this process by modulating cortico-striatal synapses that result in strengthening of connections that lead to desired outcomes [1]. During the first days of postnatal development, we observe that rat dopamine neurons are electrically immature and would not support the release of DA underlying the modulation of striatal synapses. On DA neurons, calcium-activated K⁺ channels of two types, SK and BK, are upregulated rapidly after birth and organize around specific types of Ca channels on at least two different kinds of geometrical clusters. These clusters are necessary for the proper function of BK channels. We present a mathematical model where we infer the size of the clusters based on the kinetics of the BK currents. We solve the diffusion equation for Ca²⁺ and buffers using finite elements. In the first cluster T-type Ca-channels are tightly coupled to BK channels with space constant of less than 20nm. The second cluster consists of L-type Ca-channels and is spread over a distance of at least 60 nm. These two geometrical arrangements are necessary to generate the Ca²⁺ currents that can reproduce the kinetics of inactivating and non-inactivating BK currents. We discuss the implications of this model for the functional development of the basal ganglia.

Keywords: *dopamine, BK-Channels, Ca-Channels, Diffusion, BasalGanglia, Parkinson.*

NEUROPROTECCIÓN CONFERIDA POR ROSIGLITAZONA E IGF-1 A TRAVÉS DE LA FOSFORILACIÓN DE PDK, AKT Y RAF EN DOS MODELOS *in vitro* DE ENFERMEDAD DE KRABBE

Martínez D; Bautista E; Jaramillo J; Ordoñez D; Sandoval A; Arboleda H; Arboleda G

Grupos de Muerte Celular y Neurociencias, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia.

La enfermedad de Krabbe es un desorden neurodegenerativo fatal, causado por mutaciones en el gen para la enzima lisosomal galactocerebrosidasa (GALC), con la consecuente acumulación de psicósina, esfingolípido altamente tóxico que genera muerte severa de oligodendrocitos. Actualmente, los mecanismos y vías moleculares involucrados en este proceso no han sido bien establecidos. En la presente investigación generamos dos modelos de esta enfermedad usando la línea oligodendroglial humana MO3.13: un modelo exógeno de exposición de las células a la psicósina, y un modelo endógeno de silenciamiento del gen GalC. Asimismo, se emplean diferentes tratamientos con agonistas de PPAR α , β y γ (WY14643, GW0742 y Rosiglitazona, respectivamente), e IGF-1 para evaluar su potencial efecto neuroprotector. Se realizaron ensayos de citotoxicidad (MTT, LDH, WST), y análisis por western blot de los niveles de fosforilación de proteínas involucradas en las vías de señalización PI3K/AKT y MAPK/ERK. Hemos definido que el tratamiento con psicósina disminuye la viabilidad celular y los tratamientos con IGF-1 y rosiglitazona previos a la exposición a psicósina la incrementan, efecto que se asocia al aumento del nivel de pAKT (Ser473), de pPDK1 (Ser241) y pRaf (Ser259). El reforzamiento de vías de supervivencia celular por agonistas de receptores PPAR parece ser un mecanismo plausible de protección contra la acción tóxica de la psicósina, lo que podría generar nuevos enfoques en el desarrollo de terapias para esta y otras enfermedades desmielinizantes.

Palabras clave: *Krabbe, oligodendrocitos, desmielinización, PPARs, IGF-1, neuroprotección.*

Financiado por la Universidad Nacional de Colombia DIB:201010016527 y Colciencias:202010016683.

NEUROPROTECCIÓN POR PINK1 ES MEDIADA POR FISIÓN MITOCONDRIAL

Contreras M; Niño A; Sánchez R; Arboleda H; Arboleda G

La evidencia aportada por modelos genéticos y bioquímicos sugiere que la enfermedad de Parkinson se asocia a disfunción mitocondrial, pero muchos de los mecanismos moleculares que la subyacen permanecen desconocidos. El objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto del silenciamiento del gen PINK1 en la dinámica mitocondrial y autofagia. El silenciamiento de PINK1 se hizo usando plásmidos lentivirales shRNA en células CAD (neuronas catecolaminérgicas), la viabilidad celular se determinó mediante el ensayo de LDH, el proceso de autofagia se evaluó por inmunodetección de LC3 mediante Western blot e inmunofluorescencia. Los procesos de dinámica mitocondrial se evaluaron mediante Western blot de FIS1, Drp1 y mitofusina. El silenciamiento de PINK1 aumentó un 20% la muerte celular con relación a las células no transfectadas y se asoció a una menor expresión de la proteína de fisión mitocondrial FIS1 y a un aumento en la expresión de proteínas de fusión Drp y Mfn. Adicionalmente, se observó una disminución en los niveles de LC3-II y un patrón difuso citoplasmático en su inmunofluorescencia. Nuestros resultados sugieren que PINK1 cumple un papel neuroprotector asociado al favorecimiento de la fisión y autofagia mitocondrial.

Palabras clave: *PINK1, enfermedad de Parkinson, fisión-fusión mitocondrial, autofagia.*

NEUROSPECT EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS PORTADORES DE SÍNTOMAS NEGATIVOS

Pérez J.F.

Hospital Psiquiátrico de La Habana

La esquizofrenia ha sido la psicosis más estudiada en todos los órdenes desde el punto de vista biológico. Con la aparición de las técnicas de neuroimagen se reportan hallazgos que reafirman viejas hipótesis y dan lugar a otras nuevas explicaciones fisiopatológicas. Se exponen los resultados de dos estudios en reposo con ^{99m}Tc-HMPO-SPECT de pacientes esquizofrénicos de ambos sexos, portadores predominantemente de síntomas negativos (esquizofrenia indiferenciada), reportándose disminución de los patrones de flujo sanguíneo fundamentalmente en el lóbulo frontal y parietal izquierdos y las regiones fronto-temporo-parietal izquierdas fueron menos irrigadas que sus homólogas contralaterales. Electroencefalográficamente, más de un 50% de los pacientes presentaron informes anormales expresados en un trastorno global de la electrogénesis cortical. En el análisis cuantitativo del EEG se aprecia un 50% de los pacientes con disminución de la energía de la banda Alfa hacia las regiones posteriores y un 25% de los casos con aumento significativo de la banda Beta frontal a predominio izquierdo. El análisis de la onda P 300 presenta un 100% de los casos con latencias muy prolongadas, disminución severa de la amplitud y atipicidad en la morfología de las ondas. Todos estos hallazgos encontrados nos sugieren que estos

pacientes presentan un trastorno de la neurodinámica cerebral expresado por una disfunción córtico-subcortical, defecto de la irrigación sanguínea a predominio frontal izquierdo y severo trastorno funcional de la cognición.

OVEREXPRESSION AND KNOCK-DOWN OF DMP53, BASKET AND DRICE IN DOPAMINERGIC NEURONS AFFECT LIFE SPAN AND LOCOMOTOR ACTIVITY IN DROSOPHILA MELANOGASTER EXPOSED TO PARAQUAT: IMPLICATIONS IN PARKINSON'S DISEASE

Ortega-Arellano H; Vélez-Pardo C; Jiménez-del-Río M

School of Medicine, Medical Research Institute, Neuroscience Research Group, University of Antioquia (UdeA), Colombia.

Understanding the mechanism(s) by which dopaminergic neurons are eroded in Parkinson's disease (PD) is critical for effective therapeutic strategies. Recently, our research group has demonstrated in vitro that paraquat (PQ) induces apoptosis by oxidative stress mechanism involving activation of the p53 transcription factor, c-Jun N-terminal kinase (JNK), caspase-3 and cell death1-2. Since those signalling molecules are highly similar to *Drosophila melanogaster*³, we hypothesized that these molecules might be operative in *Drosophila* exposed to PQ. By using GAL4/UAS system⁴, in this work, we report for the first time that PQ differentially affects life span and locomotor activity in overexpression or knock-down *Dmp53*, *basket* and *drICE* *Drosophila* flies lines. Specifically, overexpression *Dmp53* and *Basket* proteins sensitize flies lines to PQ exposition that result in significantly decrease life span and movement abilities. In contrast, untreated or treated knocked-down (by RNAi) *Dmp53*, *Basket* and *drICE* flies were significantly resistant to aging and PQ toxic effects. Although RNAi fly lines treated with PQ were moderately affected, the survival proportion and locomotor activity were significantly increased (almost two-fold) when compared to overexpressing fly lines. Interestingly, the polyphenol gallic acid significantly ameliorate life span, climbing abilities and number of neurons in both overexpression and knock-down *Dmp53* fly lines treated with PQ compared to untreated ones. These findings altogether support the notion that oxidative stress mechanism plays an important role in loss of dopaminergic neurons in PD. Furthermore, these results open new avenues for the screening, testing and development of novel antioxidant drugs against oxidative stress stimuli in PD.

Keywords: *Drosophila*, *Parkinson*, *Paraquat*, *Dmp53*, *Basket*, *drICE*.

Supported by Colciencias grants #1115-408-20504, program "Jóvenes investigadores e innovadores" Colciencias 2010-2011 and "Estrategia Sostenibilidad 2011-2012" Malaria Research group University of Antioquia.

PATRÓN ESPACIO-TEMPORAL DE EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA FOSB TRAS EL ENTRENAMIENTO O EL SOBRE-ENTRENAMIENTO DE UNA TAREA ESPACIAL EN EL LABERINTO CIRCULAR DE BARNES

Cerón J^{1,4}; Lamprea N⁴; Múnera A^{2,4}; Troncoso J^{3,4}; Lamprea M^{1,4}

1 Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Humanas. 2 Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina. 3 Departamento de Biología, Facultad de Ciencias. 4 Laboratorio de Neurofisiología Comportamental, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, Colombia.

El Grupo de Neurofisiología Comportamental ha mostrado que el estrés previo a la evaluación afecta la recuperación de la memoria espacial, dependiendo de la intensidad del entrenamiento. Estos resultados sugieren que el sobreentrenamiento podría involucrar un patrón diferente de síntesis de proteínas en términos espaciales o temporales. La proteína FosB es un factor de transcripción de inducción temprana, cuyas variantes más estables pueden permanecer en el cerebro por períodos prolongados, por lo que ha sido relacionada con la plasticidad neuronal y conductual a largo plazo. Este estudio fue diseñado para caracterizar la síntesis de proteínas en diferentes estructuras cerebrales, evaluada mediante la expresión de FosB, en función de la intensidad del entrenamiento (única sesión de ocho ensayos frente a dos sesiones de entrenamiento de ocho ensayos cada una) de una tarea espacial en el Laberinto de Barnes, con y sin reactivación. Los cerebros de las ratas fueron fijados por perfusión intracardíaca 1,5 horas después de concluido el procedimiento comportamental; se obtuvieron cortes de 40 µm que fueron procesados para la detección inmunohistoquímica de FosB. Los resultados mostraron un incremento en la expresión de la proteína en CA1, CA3 y núcleo basolateral de la amígdala como efecto del entrenamiento, independientemente de su duración y de la reactivación de la memoria. En la fascia dentada solo aumentó la expresión de FosB en animales sobreentrenados o con reactivación de la memoria. Estos resultados sugieren una posible participación de la fascia dentada en la mediación de los efectos del sobreaprendizaje sobre la memoria.

Palabras clave: aprendizaje espacial, factor de transcripción, proteína FosB, laberinto de Barnes, sobreaprendizaje.

PATRONES DE PRODUCTIVIDAD LINGÜÍSTICA Y SU RELACIÓN CON TENDENCIAS ATRIBUTIVAS EN DIFERENTES CONTEXTOS REGIONALES Y DISTINTOS GRUPOS DE EDAD

Realí F; Aponte N; Caicedo JC; Martínez J

Centro de Investigaciones sobre Dinámica Social, CIDS, Área de Salud, Conocimiento Médico y Sociedad, Facultad de Ciencias Sociales y Humanas, Universidad Externado de Colombia.

Se recogieron datos de producción lingüística en colegios oficiales de nueve ciudades colombianas representativas de diferentes contextos socioculturales, dentro de un marco más extenso de investigación de patrones de construcción y expresión de comportamientos de cooperación y

agresión (1). La información se recolectó utilizando el juego de los mensajes secretos, consistente en la elaboración de juicios atributivos anónimos dirigidos a compañeros. Se analizaron frases producidas por 216 jóvenes balanceados por ciudad, género y grupos de edad entre 10 y 17 años. Se midió productividad lingüística (productividad neta, diversidad y densidad lingüística) y tipo de juicio valorativo (atribución positiva y negativa, predominancia de juicios moralistas, adjetivales, prospectivos y reflexivos). Complejidad de producción lingüística aumenta significativamente con la edad ($F(1,142)=4.49$, $p<0.03$), reproduciendo patrones de desarrollo obtenidos en otros países. Diferencias de tipos de juicio por grupos: edad predice tendencia atributiva ($F(1,142)=5.57$; $p<0.02$), uso de juicios prospectivos ($F(1,142)=4.66$; $p<0.04$) y adjetivales ($F(1,142)$; $p<0.02$); ciudad predice uso de juicios morales ($F(5,138)=2.32$; $p<0.05$ – predominancia en Cali, San Andrés), prospectivos ($F(5,138)=2.95$; $p<0.015$ – predominancia en Quibdó, Pereira) y adjetivales ($F(5,138)=2.96$; $p<0.015$ – predominancia en Leticia, Cúcuta); género predice capacidad atributiva ($F(1,214)=3.89$; $p<0.05$ – predominancia en mujeres). Agresividad indirecta se correlaciona positivamente con el uso de juicios morales ($p<0.001$) y negativamente con el de juicios adjetivales ($p<0.05$). Los datos muestran relaciones entre nivel de desarrollo lingüístico, tendencia y valencia atributiva en distintos contextos socioculturales, sugiriendo hipótesis emergentes: 1. contextos socioculturales y de género pueden alterar la producción de juicios; 2. existen elementos del desarrollo (edad) que afectan la tendencia atributiva.

Palabras clave: *cooperación, agresión, lenguaje, capacidad atributiva, agresión indirecta, productividad lingüística.*

PINK1 REGULA LA AUTOFAGIA MEDIADA POR C2-CERAMIDA

Contreras M; Rojas L; Niño A; Arboleda H; Arboleda G

Grupos de Muerte Celular y Neurociencias, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia.

Mutaciones en el gen PINK1 se asocian a enfermedad de Parkinson de inicio temprano. PINK1 contiene un dominio serina/treonina quinasa y un dominio de localización mitocondrial, cuya función no se ha establecido aún. El propósito del estudio fue analizar el efecto de la disminución de la expresión del gen PINK1 sobre la actividad mitocondrial, la fosforilación de Akt y la autofagia en un modelo murino de neuronas catecolaminérgicas (células CAD). Las células CAD fueron transfectadas con vectores lentivirales shRNA para PINK1, la actividad mitocondrial se midió mediante MTT, el estado de fosforilación de Akt mediante western blot y la autofagia mediante inmunofluorescencia de LC3, usando CCCP, rapamicina y C2-ceramida como neurotóxicos. El silenciamiento de PINK1 (80%) disminuyó significativamente (20% $p<0.001$) la actividad mitocondrial y la fosforilación de Akt en presencia C2-ceramida respecto a las células tratadas solo con C2-ceramida. Estos hallazgos se asociaron con una inhibición de la autofagia inducida por C2-ceramida y CCCP (reflejada en un menor porcentaje de área positiva de LC3), pero no por rapamicina, en comparación con las células no transfectadas. De tal forma que PINK1 regula procesos de autofagia asociados a daño mitocondrial, pero no aquellos dependientes de la inhibición

de mTOR, como en el caso de compromiso metabólico global. La neuroprotección conferida por PINK1 depende de su impacto en la mitofagia.

Palabras clave: *PINK1, autofagia, enfermedad de Parkinson.*

RASGOS DE ANSIEDAD EN RATAS: RESPUESTA DIFERENCIAL A FÁRMACOS Y PERFIL NEUROENDOCRINO

León LA^{1,3}; Cárdenas FP²; Castro-Gomes V³; Brandao ML¹; Franci CR⁴; Landeira-Fernandez J³

1 Laboratório de Psicobiologia, Faculdade Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, FFCLRP, Universidade de São Paulo, SP, Brasil. 2 Laboratorio de Neurociencia y Comportamiento, Facultad de Ciencias Sociales, Departamento de Psicología, Universidad de los Andes, Colombia. 3 Laboratório de Neurociência, Departamento de Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, RJ, Brazil. 4 Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, SP, Brazil.

Depresión y ansiedad son dos psicopatologías ampliamente estudiadas desde diferentes perspectivas en Neurociencia, Psicología, Psiquiatría y Medicina en general. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones no tienen en cuenta las diferencias individuales o la historia personal de los sujetos, realizándose sobre poblaciones heterogéneas. Incluso el uso de animales “knock out” puede implicar algunos efectos secundarios difíciles de medir. Recientemente, en el laboratorio de neurociencia comportamental de la Pontificia Universidad Católica de Rio de Janeiro fueron desarrolladas dos cepas de ratas Wistar, seleccionadas fenotípicamente por la respuesta emocional en el modelo de miedo condicionado al contexto: Carioca High Freezing (CHF), que presenta mayor congelamiento y Carioca Low Freezing (CLF) con menor congelamiento (Castro-Gomes y Landeira-Fernandez, 2008; Galvão, Castro-Gomes, Maisonette, Landeira-Fernandez, 2011). La ketanserina (un fármaco de tipo ansiolítico) en bajas dosis, ocasiona aumento del promedio de entradas a los brazos abiertos del laberinto en cruz elevado en las ratas CHF comparadas con CLF y con controles ($F[2,50]=5.889$; $P=0.005$). La comparación de los niveles de corticosterona antes y después de la exposición a estrés también mostró efectos diferenciales en las cepas ($F[2,50]=8.008$; $P<0.005$). Estos resultados sugieren que la respuesta comportamental y neuroendocrina a un evento estresante esta en gran parte influenciado por las condiciones basales previas. Esto es importante a la hora de caracterizar las psicopatologías e intentar determinar cuál es el mejor tratamiento farmacológico.

Palabras clave: *rasgos de ansiedad, ketanserina, HPA, ratas, CHF, CLF.*

REGULACIÓN DIFERENCIAL DE LAS ISOFORMAS DE APOLIPOPROTEINA E SOBRE AKT, PTEN Y P38: EFETO SOBRE EL METABOLISMO Y AUTOFAGIA NEURONAL

Ordóñez D, Sandoval A, Morales LC, Arboleda H, Arboleda G

En humanos existen tres alelos para el gen de la apolipoproteina E (ApoE2, ApoE3 y ApoE4), que actúan diferencialmente a través de receptores de ApoE. En enfermedad de Alzheimer, ApoE4 es

el principal factor de riesgo, mientras ApoE2 es un factor protector. Sin embargo, se desconoce el mecanismo molecular asociado a este efecto diferencial entre las isoformas. Este trabajo busca analizar el efecto de las diferentes isoformas de ApoE sobre las vías de señalización PI3K/Akt y MAPK, sobre la autofagia y en el metabolismo mitocondrial neuronal. Utilizamos la línea celular SHSY5Y, la cual fue tratada con diferentes dosis de las isoformas de ApoE y su efecto se determinó por MTT y LDH. Se estableció que a 10ug/ml las isoformas de ApoE incrementan la actividad MTT, y este fenómeno es más marcado con ApoE4. No se encontraron cambios en el LDH. Por medio de ensayos de western blot se evidenció que las isoformas de ApoE regulan la vía PI3K/Akt y MAPK. ApoE2 genera una mayor fosforilación de Akt (Ser473) y PTEN (Ser380), mientras que ApoE4 una mayor fosforilación de P38. La fosforilación de Erk1/2 no mostró cambios. ApoE4 además generó mayor autofagia (conteo de partículas de LC3 determinado por microscopía confocal) que ApoE2 y ApoE3. En conclusión definimos que las isoformas ApoE generan un efecto diferencial en la expresión de p-Akt, p-PTEN y p-P38. ApoE4 se asocia a estrés neuronal asociado a un incremento en la demanda metabólica neuronal induciendo una respuesta autofágica, que no parece inducir procesos de muerte celular.

Palabras clave: *neurodegeneración, ApoE, Akt, autofagia, mitocondria.*

Financiado por Colciencias (convocatoria 519-2010) y DIB-Universidad Nacional de Colombia.

RESPUESTA ESPECÍFICA DE ISOFORMA DE LA APOLIPOPROTEÍNA E SOBRE LAS VÍAS PI3K/AKT Y MAPKS EN CÉLULAS CAD

Ortiz MA; Ordóñez D; Morales LC; Sandoval A; Arboleda H; Arboleda G

Grupos de Muerte Celular y Neurociencias, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia.

La Apolipoproteína E (APOE) transporta colesterol y otros lípidos en el plasma y en el sistema nervioso central por unión a receptores de APOE en la superficie celular. Existen tres alelos APOE en el humano (APOE ε2, ε3 y ε4), de los cuales APOE ε4 se ha definido como un factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, el mecanismo molecular de esta susceptibilidad no se ha definido aún. El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto diferencial de las isoformas APOE ε2, ε3 y ε4 sobre las vías AKT-mTOR y MAPKs en una línea de neuronas catecolaminérgicas de origen mesencefálico murino (CAD). La expresión del receptor de APOE LDL-R ocurre en el segundo día de diferenciación de células CAD, y la exposición de las isoformas de APOE en células CAD muestra una respuesta diferencial sobre la vía AKT-mTOR y MAPK (ERK – p38). APOE ε4 genera una mayor fosforilación de AKT (Ser 473), ERK 1/2 (Thr 202/Tyr 204) y P38 (Thr180/Tyr 182) comparado con APOE ε2 y ε3. La fosforilación de mTOR (Ser2448) es mayor en las células tratadas con APOE ε3 y ε4 y disminuye en APOE ε2. La proteína GSK-3β la cual es inhibida por la fosforilación dada por AKT y/o ERK en su residuo Ser 9, no mostró diferencia

en su expresión en respuesta a las isorformas APOE. Estos resultados sugieren que posiblemente APOE ϵ 4 causa estrés celular y la célula responde por medio de dos mecanismos.

Palabras clave: *Apolipoproteína E, CAD, MAPKs, Akt-mTOR.*

Financiado por Colciencias (110151928994) y la DIB-Universidad Nacional de Colombia.

RESULTADOS COMPORTAMENTALES, FISIOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS EN RATAS WISTAR POR CAMBIOS EN LA ILUMINACIÓN AMBIENTAL

Martínez D¹; García A²; Conde C³

1 Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad Industrial de Santander. 2 Facultad de Psicología, Universidad de la Sabana. 3 Grupo de Neurociencias y Comportamiento, Universidad Industrial de Santander.

Diversos modelos animales han sido utilizados a lo largo del desarrollo científico a fin de explorar las características de ciertas patologías, entre los más comunes están los modelos murinos. En nuestro laboratorio específicamente se ha venido trabajando la exposición de ratas de la cepa Wistar en el Laberinto en Cruz Elevado (LCE) como herramienta generadora de comportamientos razonablemente homologables con ansiedad. El LCE ha sido validado en diversos laboratorios alrededor del mundo; no obstante, de igual manera ha mostrado una alta variabilidad en los índices obtenidos a través de él (1), esto ha generado una diversidad de investigaciones que buscan definir los estímulos responsables del comportamiento observado, llevando a proponer la vía visual como la principal modalidad sensorial y específicamente la presencia de iluminación como un posible agente estresor (2-3). Dado que hay ciertas propiedades deseables en un modelo, como lo son la precisión e interpretación de los resultados obtenidos, esta investigación se enfocó en caracterizar diversas respuestas comportamentales, fisiológicas e inmunohistoquímicas de ratas Wistar sometidas a la presencia de iluminación ambiental frente a ausencia total de dicho estímulo, a fin de caracterizar una posible diferencia en el sustrato neurobiológico activo. Se exploró inicialmente el control autónomo, específicamente cambios en el registro electrocardiográfico en respuesta a dos niveles de iluminación ambiental. Los resultados de la primera fase de la investigación han mostrado diferencias en el promedio de los intervalos RR, en medidas de variabilidad de la frecuencia cardíaca y en la interacción entre las dos ramas del sistema nervioso autónomo.

Palabras clave: *modelos animales, iluminación ambiental, respuestas fisiológicas, electrocardiograma.*

SILENCIAMIENTO DE CDK5 EN ISQUEMIA CEREBRAL: RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA

Gutiérrez-Vargas J, Cardona-Gómez GP

Grupo de Neurociencias de Antioquia, Área de Neurobiología Celular y Molecular, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

CDK5 es una quinasa implicada en plasticidad sináptica (1); sin embargo, la desregulación en su actividad contribuye en un proceso neurodegenerativo (2). Nosotros evaluamos el efecto del silenciamiento de CDK5 sobre la recuperación de memoria y aprendizaje espacial en ratas con isquemia cerebral. Ratas Wistar se sometieron a una isquemia focal y durante el tiempo de oclusión de la arteria cerebral media (ACM) se realizó la inyección estereotáxica intra-hipocampo de la versión interferente de *cdk5* (miRCDK5) o de la versión no interferente (miRSRC). Desde 24 horas hasta dos semanas post-isquemia se realizó evaluación neurológica y luego se evaluó aprendizaje y memoria espacial. Nosotros encontramos que en la fase de aprendizaje los animales isquémicos inyectados con la versión interferente (ISQ-CDK5) requieren menos tiempo en llegar a la plataforma que animales isquémicos inyectados con la versión no interferente (ISQ-SRC) y cuando evaluamos la memoria los animales ISQ-CDK5 tienen menor latencia de llegada a la plataforma, mayor número de cruces por la plataforma, así como mayor tiempo y distancia recorrida en el sitio de la plataforma que aquellos animales ISQ-SRC. En el reaprendizaje (fase de transferencia) los animales ISQ-CDK5 son capaces de aprender una nueva posición de plataforma en un menor tiempo sin olvidar la posición anterior, mientras que animales ISQ-SRC requieren más tiempo en aprender una nueva posición de la plataforma y además olvidan la posición anterior. Estos resultados sugieren que después de 15 días del silenciamiento de CDK5 se revierte del déficit de aprendizaje y memoria espacial ocasionado por la isquemia cerebral.

Palabras clave: *CDK5, isquemia cerebral, aprendizaje, memoria espacial.*

SOBREEXPRESIÓN DE PINK1 PROTEGE CONTRA LA MUERTE NEURONAL INDUCIDA POR C2-CERAMIDA A TRAVÉS DE LA VÍA PI3K/AKT

Sánchez-Mora RM^{1,2}; Arboleda H¹; Arboleda G¹

1 Grupos de Muerte Celular y Neurociencias, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia. 2 Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

La etiología de la enfermedad de Parkinson (EP) permanece desconocida. Mutaciones en algunos genes, como, PINK1 han ayudado a dilucidar los mecanismos moleculares asociados a la EP. Para esta investigación se analizó el papel de la sobreexpresión del gen PINK1 (silvestre y las mutaciones G309D y L347P) sobre la neurotoxicidad asociada a C2-ceramida en células CAD que fueron transfectadas con PINK1 (silvestre o mutado) o con vector vacío. La viabilidad celular y el potencial de membrana mitocondrial se analizó por citometría de flujo. La expresión de las proteínas BAX y Bcl-2 se determinó por PCR en tiempo real y la fosforilación de Akt por western

blot. La sobreexpresión de PINK1 silvestre rescató la inhibición de la fosforilación de AKT producida por C2-ceramida. PINK1 silvestre confiere un efecto neuroprotector contra la neurotoxina endógena C2-ceramida y actúa en dos direcciones: una, asociada a la regulación de la función y dinámica mitocondrial; otra, asociada a la activación de vías anti-apoptóticas y de supervivencia neuronal como Bcl-2 y PI3K/Akt. Estos efectos se pierden en presencia de mutaciones G309D y L347P. Los resultados de este proyecto sugieren un efecto neuroprotector del gen PINK1 ante la exposición a agentes neurotóxicos como la C2-ceramida, lo que permite sugerir que PINK1 y su impacto en la vía de supervivencia celular PI3K/Akt podría ser un objetivo apropiado para el desarrollo terapéutico en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson.

Financiado por: Colciencias (110152128595) y la DIB-Universidad Nacional de Colombia.

SUPERVIVENCIA NEURONAL EN PARKINSON: INTERSECCIÓN DE PINK1, DJ1 Y AKT

Arboleda G

Grupos de Muerte Celular y Neurociencias, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia.

La etiología de la enfermedad de Parkinson permanece desconocida. La identificación de mutaciones en algunos genes asociados a casos familiares (recesivos o dominantes) de la enfermedad han ayudado a dilucidar algunos de sus mecanismos moleculares asociados, en particular la importante interrelación que tienen en el control de la supervivencia neuronal. Hemos demostrado que el tratamiento de una línea neuronal dopaminérgica, las células CAD, con el esfingolípido C2-ceramida inhibe la vía de supervivencia celular mediada por AKT, lo cual genera alteraciones metabólicas, inducción de autofagia y finalmente muerte neuronal. Sin embargo, la sobreexpresión de la forma silvestre de los genes PINK1 o DJ1 (que se encuentran mutados en enfermedad de Parkinson) protegen contra estos cambios, a través de tres mecanismos: primero, asociada a la activación de vías anti-apoptóticas y de supervivencia neuronal como PI3K/AKT; segundo, asociada a la regulación de la función y dinámica mitocondrial; y tercero, mediante la regulación de la autofagia. Estos efectos se pierden en presencia de mutaciones (G309D y L347P) e interferencia de PINK1. Esto sugiere que el efecto neuroprotector de los genes PINK1 y DJ1 convergen en su impacto sobre la vía de supervivencia celular PI3K/AKT, y la convierten en un punto de intersección con potencial terapéutico.

Palabras clave: *Parkinson, PINK1, DJ1, AKT, supervivencia neuronal, mitocondria, autofagia.*

Financiado por: DIB-Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia y Colciencias.

THE ENDOCANNABINOID SYSTEM AS A TARGET FOR NEW ANXIOLYTIC DRUGS

de Araújo Moreira F

Departamento de Farmacología, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

The plant *Cannabis sativa* ("marijuana") has been used for centuries either as a medicine or a recreational drug. It exerts remarkable effects over brain and behavioural activity. Cannabis synthesizes a class of lipid compounds, termed cannabinoids. Among them is delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), which accounts for most of cannabis effects. THC and its analogous interfere with neural activity by activating cannabinoid CB1 receptors. These receptors are located in pre-synaptic terminals and activated by endogenous compounds, the endocannabinoids. These are lipid neurotransmitters synthesized in post-synaptic neurons, whose actions are terminated by re-uptake followed by hydrolysis. Several drugs that directly activate CB1 receptors, such as THC, may attenuate anxiety and fear. However, they may also induce amnesia, motor impairment, abuse and psychosis. In this context, the present talk will be discussing results from animal models searching for alternative approaches in the development of drugs that interfere with CB1 receptors.

TRATAMIENTO CON AGONISTA DE RECEPTORES NUCLEARES LIVER X RECEPTORS (LXR) SE ASOCIA A MEJORÍA COGNITIVA EN EL MODELO MURINO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (3XTG)

Sandoval-Hernández A¹, Muñoz JI², Arboleda-Bustos G¹; Cardona-Gómez GP²

1 Instituto de Genética Universidad Nacional de Colombia. 2 Área de Neurobiología Celular y Molecular, Grupo de Neurociencias de Antioquia, Universidad de Antioquia.

La activación de LXRs se ha convertido en una importante diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer. En modelos murinos de la enfermedad (Doble transgénico: APP y PS1) que presentan amiloidogénesis, los ligandos sintéticos de LXRs, incrementan los niveles de la apolipoproteína E promoviendo la degradación proteolítica de las placas amiloides y el transporte del amiloide beta fuera del parénquima cerebral, disminuyendo la carga amiloide y generando mejoría cognitiva. Sin embargo, se desconoce el efecto sobre la bioquímica de la hiperfosforilación de la proteína Tau y su capacidad de promover mejoría cognitiva en el modelo triple transgénico (3xTG: APP, PS1 y Tau). En este proyecto se estudia el efecto de GW3965, un agonista sintético de LXRs, en el modelo animal 3xTG. Se estudian los efectos del ligando sobre el déficit cognitivo, marcadores histopatológicos y posibles mecanismos moleculares asociados. A un grupo de animales de 24 meses se le administró GW3965 (50mg/kg/día) por 6 días, y a un segundo grupo de animales de 12 meses se le administró GW3965 (33mg/kg/día) por 12 semanas. Se estudió el efecto sobre el déficit cognitivo mediante el laberinto acuático de Morris realizando una fase de aprendizaje, test Retención y una prueba de transferencia. Los resultados muestran que los animales tratados con GW3965 respecto a los tratados con el vehículo presentaron las siguientes diferencias estadísticas: aprendizaje $p < 0,0001$, retención $p < 0,0001$, y transferencia $p < 0,0001$. La activación farmacológica

de LXR_s produce una mejoría cognitiva en el modelo animal 3xTG. El análisis histopatológico y los mecanismos moleculares implicados en este proceso serán realizados.

Financiación: Colciencias convocatoria 509, 2010. DIB Universidad Nacional de Colombia, 1 R01 AG029802-01 NIA/NIH. 2007-2012.

TRAYECTORIAS BIOCOGNITIVAS: PRESENTACIÓN DE UN MODELO A ANÁLISIS MULTISISTÉMICO EN ENFERMEDADES CON COMPONENTE INMUNE

Caicedo JC; Aponte M; Martínez J

Centro de Investigaciones sobre Dinámica Social, CIDS, Área Salud y Sociedad, Facultad de Ciencias Sociales y Humanas, Universidad Externado de Colombia.

El presente modelo tiene como propósito explorar las relaciones de codeterminación entre eventos biográficos y patográficos de pacientes con enfermedades de compromiso inmunológico como trastornos de autoinmunidad, VIH-SIDA o algunos fenómenos neoplásicos, con el fin de establecer las configuraciones diacrónicas y sincrónicas del proceso de enfermedad en el marco de la historia de vida. El modelo introduce la dimensión temporal, no solamente en términos de un transfondo cronológico de referencia, sino como la resultante particular de los ritmos biológicos y sociales integrados en los procesos de salud-enfermedad. El objetivo es lograr una modelación que refleje la interdependencia de las dimensiones biológica y psicosocial y permita explorar patrones individuales frente a dimensiones como: a) configuraciones críticas de la enfermedad; b) ritmos de variación en los diferentes registros; c) puntos de bifurcación en las trayectorias biopatográficas y d) ventanas cronológicas de estabilidad o remisión. Se han hecho aproximaciones de caso en pacientes con VIH-SIDA, cáncer y artritis reumatoidea, en donde se observa la viabilidad del modelo y su aporte en la comprensión de perfiles de afrontamiento y patrones de interacción multisistémica en etapas de crisis.

Palabras clave: *trayectorias biocognitivas, psiconeuroinmunología, medicina psicosomática, sistemas biológicos complejos, enfermedades inmunes, modelación.*

VALIDACIÓN DEL MODELO DE ERROR DE PREDICCIÓN A TRAVÉS DE AMPEROMETRÍA DE POTENCIAL FIJO EN RATAS ANESTESIADAS DURANTE CONDICIONAMIENTO CLÁSICO

Alexánder Gómez A

Universidad Federal de Paraná, Brasil.

Hay evidencia que el condicionamiento clásico (CC) y operante (CI) depende de la liberación de dopamina en el estriado. En ambos casos, los estímulos incondicionados (EI) cumplen un papel fun-

damental, en (CC), fortaleciendo el papel predictor de los estímulos condicionados (EC) y en (CI), aumentando la posibilidad que la conducta se presente en el futuro. Para ambos casos, el refuerzo ocurre después del estímulo o la acción conductual que lo antecede, generando *feedback* positivo y produciendo predicciones sobre la aparición de refuerzo a través de condicionamiento asociativo. El error de predicción muestra la diferencia entre el refuerzo predicho y el obtenido y constituye el resultado esencial para el aprendizaje guiado por refuerzo. De esta manera, el refuerzo que no se predice por parte del sujeto pero sí se presenta, genera liberación de dopamina “fásica” (error de predicción positivo); el refuerzo predicho con éxito y de acuerdo con las expectativas del sujeto no genera respuesta y la omisión de un refuerzo predicho, induce una depresión en la liberación de dopamina (error de predicción negativo). La codificación mediada por dopamina sobre el error de predicción del refuerzo es consistente con los criterios formulados por la teoría del aprendizaje animal. Los niveles estriatales de dopamina se pueden determinar a través de la técnica de Amperometría de Potencial fijo en donde las microcorrientes generadas por la oxidación de moléculas de dopamina, en el electrodo de fibra de carbono, son registradas en un amperómetro. Dicha medición permite identificar la liberación de dopamina durante el proceso.

Palabras clave: *error de predicción, amperometría, dopamina, condicionamiento clásico, anestesia.*

VALOR PREDITIVO DA MEMÓRIA DE DÍGITOS E DA REPRODUÇÃO VISUAL COM INTERFERÊNCIA NA LATERALIZAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA EM DOENTES CANDIDATOS À CIRURGIA DA EPILEPSIA

Marques D¹; Ferreira N²; Horário G²; Reis A³; Jacinto G⁴

1 Universidade do Algarve na Unidade de Neuropsicologia do Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. 2 Unidade de Neuropsicologia do Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal. 3 Departamento de Psicologia, Faculdade de Ciências Humanas e Sociais, Universidade do Algarve, Faro, Portugal. 4 Departamento de Matemática, Universidade de Évora e CIMA-EU, Évora, Portugal.

Historicamente é consensual que existe uma dificuldade maior na lateralização neuropsicológica do foco epiléptico na esclerose mesial temporal (EMT) direita do que à esquerda, confirmado por todos os estudos. Procurámos encontrar outros parâmetros para além dos tradicionais que nos possibilitem uma lateralização funcional nos casos em que os valores da memória verbal imediata e memória visual não permitem. Analisaram-se os dados dos doentes candidatos à cirurgia da epilepsia, obtidos através do protocolo de avaliação neuropsicológica pré-cirúrgica. Verificou-se que um baixo resultado na globalidade das provas de memória indicia uma elevada chance de assumir lateralização à esquerda. Do mesmo modo, um baixo resultado na prova de estruturação visuo-perceptiva permite assegurar a chance de lateralização à direita. Observou-se que a variável sócio-demográfica profissão permite inferir a chance de lateralização à esquerda quando esta é categorizada como sem profissão ou profissão não diferenciada. Constatou-se que a memória de dígitos assume um valor predictivo com chance de 93.3% de lateralização neuropsicológica, no foco epiléptico à esquerda na EMT. Igualmente, a reprodução visual com interferência (FCR) revelou um potencial predictivo com 85.7% de chances na lateralização neuropsicológica na EMT direita.

Valores padronizados 1.0 desvio-padrão abaixo da média na prova de memória de dígitos, conjugados com a variável profissão categorizada como sem profissão e não diferenciada apresentam um potencial de lateralização à esquerda na EMT. Valores padronizados 1.0 desvio-padrão abaixo da média na prova de reprodução visual com interferência (FCR), conjugados com a variável profissão categorizada como diferenciada apresentam um potencial de (resumen cortado en 250 palabras)

Palavras-chave: *Lateralização neuropsicológica, cirurgia da epilepsia, valor preditivo, memória de dígitos, reprodução visual com interferência.*

CAMBIOS DURADEROS EN CÉLULAS PIRAMIDALES DE LA CORTEZA MOTORA PRIMARIA Y LA GLÍA CIRCUNDANTE TRAS LESIONES DEL NERVIIO FACIAL CONTRALATERAL

Troncoso, J, Múnera A

Se estudió el efecto de la lesión del nervio facial sobre la corteza motora primaria de las vibrisas (M1v) en ratas, caracterizando modificaciones: en la arborización dendrítica de neuronas piramidales de la capa V, en la actividad unitaria espontánea o provocada por estimulación somatosensorial de neuronas piramidales de la capa V y en la expresión de marcadores de plasticidad neuronal y activación glial en el espesor de M1v y algunas otras regiones cerebrales. Se lesionaron unilateralmente las ramas mandibular y bucal del nervio facial para provocar la parálisis de las vibrisas. Usando la tinción de Golgi-Cox o microscopía confocal de dos fotones se reconstruyeron bidimensionalmente neuronas piramidales de M1v de animales lesionados y control. Los resultados mostraron una reducción significativa del árbol dendrítico y de la densidad de espinas dendríticas asociadas a la lesión. Las modificaciones electrofisiológicas se evaluaron mediante registros extracelulares en ratas anestesiadas. Los registros indicaron que las células piramidales de M1v de animales lesionados presentaron: disminución transitoria en su ritmicidad de disparo basal; incremento en su frecuencia basal de disparo; disminución en la frecuencia máxima de disparo tras estimulación somatosensorial y acortamiento del tiempo de silenciamiento entre el brote inicial y el rebote rítmico provocado por estimulación sensorial, comparadas con las células control. La utilización de marcadores moleculares de plasticidad neuronal y glial ha permitido demostrar una reorganización bilateral de la corteza sensorio-motora que incluyó: modificaciones en la actividad metabólica neuronal, rebrote axonal y activación astrocitaria y microglial asociada con la lesión periférica del nervio facial.

LA ESTIMULACIÓN SOMATOSENSORIAL PROVOCA CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD DE ALTA FRECUENCIA EN LA CORTEZA MOTORA PRIMARIA DE LAS VIBRISAS

Muñoz J, Díaz F, Múnera A, Troncoso J

Para controlar con precisión el movimiento exploratorio de la vibrisas, la corteza motora primaria debe procesar e integrar de forma continua la información somatosensorial procedente de las vibrisas. La actividad electrocorticográfica de alta frecuencia se ha relacionado con el procesamiento complejo de información. Para evaluar esto, en ratas sometidos a anestesia con ketamina y xilazina se insertaron electrodos bipolares de estimulación en el parche de vibrisas derecha y en la corteza somatosensorial primaria izquierda y un microelectrodo de vidrio en la corteza motora primaria de las vibrisas del hemisferio izquierdo. Se suministraron estímulos aislados o emparejados en el parche de vibrisas o en la corteza somatosensorial y se registró la respuesta en la corteza motora primaria de las vibrisas. Se estudiaron los cambios provocados por estimulación somatosensorial tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de la frecuencia. Se encontró que el aumento de la intensidad de la estimulación provoca a la vez aumento en la amplitud de los componentes de los potenciales provocados (en el dominio del tiempo) y aumento de la potencia espectral en bandas de alta frecuencia (en el dominio de la frecuencia). Tomados en conjunto, estos resultados indican que a mayor complejidad de la información se produce un aumento de la actividad electrocorticográfica de alta frecuencia en la corteza motora primaria de las vibrisas.

MORTALINA, PROTEÍNA DE RESPUESTA AL ESTRÉS OXIDATIVO

Hamlett E, Londoño C, Jeong Sun Y, Mihaela M, Ramirez M, Dekroon R, Osorio C, Alzate O

Mortalina es una chaperona de choque térmico altamente conservada que se encuentra en diferentes compartimientos sub-celulares, tiene múltiples proteínas de unión y está implicada en múltiples funciones que van desde la regulación de la respuesta al estrés, el control de la proliferación celular, la viabilidad y la apoptosis. La actividad de esta proteína involucra diferentes mecanismos estructurales y funcionales. Pequeñas alteraciones en los niveles de expresión de mortalina pueden llevar a consecuencias biológicas, principalmente relacionadas con neurodegeneración y con la regulación de la función mitocondriana. Aquí presentaremos nuestro trabajo preliminar de cómo el proteoma celular se ve afectado cuando mortalina es sobre-expresada transcientemente en astrocitos de ratón.

PATRÓN ESPACIO-TEMPORAL DE EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA FOSB TRAS EL ENTRENAMIENTO O EL SOBRE-ENTRENAMIENTO DE UNA TAREA ESPACIAL EN EL LABERINTO CIRCULAR DE BARNES

Cerón J, Lamprea N, Múnera A, Troncoso J, Lamprea M

El Grupo de Neurofisiología Comportamental ha mostrado que el estrés previo a la evaluación afecta la recuperación de la memoria espacial, dependiendo de la intensidad del entrenamiento. Estos resultados sugieren que el sobre-entrenamiento podría involucrar un patrón diferente de síntesis de proteínas en términos espaciales o temporales. La proteína FosB es un factor de transcripción de inducción temprana, cuyas variantes más estables pueden permanecer en el cerebro por períodos prolongados, por lo que ha sido relacionada con la plasticidad neuronal y conductual a largo plazo. Este estudio fue diseñado para caracterizar la síntesis de proteínas en diferentes estructuras cerebrales, evaluada mediante la expresión de FosB, en función de la intensidad del entrenamiento (única sesión de ocho ensayos vs. dos sesiones de entrenamiento de ocho ensayos cada una) de una tarea espacial en el Laberinto de Barnes, con y sin reactivación. Los cerebros de las ratas fueron fijados por perfusión intracardiaca 1.5 h después de concluido el procedimiento comportamental; se obtuvieron cortes de 40 μm que fueron procesados para la detección inmunohistoquímica de FosB. Los resultados mostraron un incremento en la expresión de la proteína en CA1, CA3 y núcleo basolateral de la amígdala como efecto del entrenamiento, independientemente de su duración y de la reactivación de la memoria. En la fascia dentada solo aumentó la expresión de FosB en animales sobre-entrenados o con reactivación de la memoria. Estos resultados sugieren una posible participación de la fascia dentada en la mediación de los efectos del sobre-aprendizaje sobre la memoria.

EL MOVIMIENTO ACTIVO DE LAS VIBRISAS ES NECESARIO PARA LA RECUPERACIÓN DE LA MEMORIA ESPACIAL EN RATAS, PERO NO PARA SU ADQUISICIÓN

Patarroyo W, García M, Lamprea M, Múnera A, Troncoso J

Para determinar los efectos la parálisis facial en la adquisición y recuperación de una tarea espacial, se lesionaron las ramas mandibular y bucal del nervio facial de ratas Wistar que se entrenaron en el laberinto de Barnes. El desempeño en la tarea espacial de estas ratas se comparó con animales control (sin intervención) y animales con falsa cirugía de lesión (sham). Adicionalmente, animales representativos de cada grupo se expusieron a un único ensayo de exploración en el laberinto para determinar los niveles plasmáticos de corticosterona y las conductas defensivas en este contexto. Los resultados mostraron que los animales de todos los grupos adquieren la tarea espacial en forma similar; sin embargo, durante la prueba de recuperación los animales lesionados mostraron mayor latencia de llegada a meta, mayor número de errores y de exploraciones totales, en comparación con las ratas de los otros dos grupos. Igualmente, se presentaron incrementos en los niveles plasmáticos de corticosterona y en la frecuencia y duración de la conducta de aga-

charse (*head dipping*) así como en el número de bolos fecales en los animales lesionados. Estos resultados sugieren que la parálisis del tercio inferior de la cara afecta el aprendizaje de una tarea espacial y que dicho efecto podría estar relacionado con la activación emocional provocada por la exposición a una situación en la cual se limita el acceso a la información táctil que los animales obtienen a través del movimiento de sus vibrisas de forma análoga al efecto producido por la exposición a situaciones estresantes.

ALTERACIONES EN LOS NIVELES SISTÉMICOS DE CORTISOL OCASIONADOS POR LA EXPOSICIÓN A UN PROTOCOLO DE ESTRÉS SOCIAL AGUDO EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS Y SU RELACIÓN CON LA EJECUCIÓN DE UNA TAREA DE ATENCIÓN SOSTENIDA Y DIVIDIDA

Tarazona O, Prado M, Cerón J, Lamprea M

La presente investigación buscó determinar los efectos del estrés social agudo en el rendimiento de una tarea de atención sostenida y dividida en estudiantes universitarios de ambos sexos. Para la inducción del estrés, se aplicó una versión modificada del Trier *Social Stress Test* (TSST) así como su versión placebo a un total de 39 estudiantes (20 hombres y 19 mujeres) con edades entre los 17 y los 24 años (19.8 ± 1.8) que se encontraban cursando los primeros semestres de la carrera de Psicología en la Universidad Nacional de Colombia y fueron distribuidos en forma aleatoria a los grupos experimental (10 hombres y 9 mujeres) y placebo (10 hombres y 9 mujeres). Después de la exposición al TSST, fue evaluada la capacidad atencional a través de la aplicación del *Paced Auditory Serial Attention Test* (PASAT). Adicionalmente fueron determinados los niveles sistémicos de cortisol en todos los participantes antes y después de la inducción del estrés y de la aplicación del PASAT. Los resultados mostraron que el protocolo modificado del TSST produce incrementos en los niveles sistémicos de cortisol semejantes a aquellos descritos tras el uso del protocolo original, pero únicamente en los participantes de sexo masculino pues los incrementos en las mujeres no fueron significativos. Por otro lado, no se observaron efectos sobre la ejecución del PASAT. Se discuten estos resultados a la luz de trabajos previos en los que se observan diferencias por género en los efectos del estrés, así como en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS).