

medicina

BUENOS AIRES VOL. 73 Supl. III - 2013



osteoporosis o en tratamientos oncológicos, puede desencadenar un efecto oxidante en las células de la retina. En las estructuras oculares se encontraron sustancias antioxidantes como la vitamina D, cuyo rol aún no está dilucidado. En el presente trabajo, nos propusimos estudiar los efectos del tratamiento con MEN sobre las células de la retina *in vivo* e *in vitro* y evaluar el posible rol protector del calcitriol (hormona activa de la vitamina D). Para los estudios *in vitro* se purificaron células ganglionares de retina (GGR) de embriones de pollitos de 8 días y se cultivaron con el agregado de MEN, calcitriol o la combinación de ambos al medio de cultivo. La valoración de la apoptosis se realizó por la técnica de TUNEL y la expresión de la proteína antiapoptótica calbindina (CB) mediante técnica inmunohistoquímica. En los estudios *in vivo*, se hicieron los mismos tratamientos pero por vía intraocular. Se determinó el glutatión total (GSH) y la actividad superóxido dismutasa (SOD) por espectrofotometría. En las GGR, el número de células TUNEL positivas incrementó 30% con el tratamiento de MEN, en comparación al de las GGR controles. El tratamiento con calcitriol bloqueó el aumento del índice apoptótico producido por MEN. Tanto en los experimentos *in vivo* como *in vitro* el contenido de GSH total disminuyó con el tratamiento de MEN retornando a los valores controles mediante administración de calcitriol. La actividad de SOD incrementó tanto con calcitriol como con el tratamiento combinado. Los resultados sugieren que MEN produce apoptosis de las GGR mediante desencadenamiento de estrés oxidativo que sugiere la disminución del GSH total. El tratamiento con calcitriol ejerce un efecto protector de la retina, posiblemente por un mecanismo antioxidante como lo indica el aumento de la actividad de SOD.

451. (607) PSA-NCAM COMO BLANCO FARMACOLÓGICO EN LOS EFECTOS CONDUCTUALES Y SINÁPTICOS INDUCIDOS POR FLUOXETINA EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE DEPRESIÓN

Podestá M.^{1,2,3}; Codagnone M.^{1,2,3}; Saborido M.³; Lorenzo Lopez J.¹; Yam P.⁴; López M.¹; Brusco A.¹; Wikinski S.³; Colman D.³; Peinés A.^{1,2,3}

Instituto de Biología Celular y Neurociencias "Prof. E. de Robertis" (IBCN)-CONICET; Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires; Instituto de Investigaciones Farmacológicas (INIFA)-CONICET, Universidad de Buenos Aires; MNIH, McGill University, Canadá.

Numerosas evidencias indican la existencia de cambios plásticos en el hipocampo de pacientes deprimidos y en modelos experimentales de depresión, aunque se desconoce en qué medida el remodelado sináptico se relaciona con la falla conductual y con el efecto antidepressivo. En este trabajo estudiamos las características de las sinapsis hipocámpicas de animales expuestos al modelo de depresión paradigma de desesperanza aprendida que fueron tratados crónicamente con fluoxetina (Flx) y evaluamos su correlación con la conducta de desesperanza (GD). Los animales adquirieron la GD (día 4 post-entrenamiento) en ausencia de cambios ultraestructurales sinápticos. Por el contrario, 25 días después del entrenamiento, se evidenció remodelado estructural concomitantemente con la persistencia de la GD. Mientras la molécula de adhesión celular neural (NCAM) no se modificó a día 4, un descenso se observó a día 25. Su forma policlilada (PSA-NCAM) se halló disminuida tanto a día 4 como a día 25. Idénticos resultados se obtuvieron en cultivos primarios de neuronas hipocámpicas expuestas a glutamato. El tratamiento crónico con Flx entre los días 4 y 25 corrigió la GD, previno las alteraciones sinápticas, exacerbó el descenso de NCAM y aumentó PSA-NCAM. Llamativamente, los niveles de PSA-NCAM persistieron disminuidos en los animales GD resistentes a la Flx. La administración intrahipocámpica de un péptido mimético funcional de PSA indujo una mejoría conductual y previno el remodelado sináptico en los animales GD. Nuestros resultados indican que la aparición de la GD y la reducción de PSA-NCAM anteceden a los cambios sinápticos y al descenso de NCAM; estos últimos representarían entonces cambios adaptativos. Además, nuestros hallazgos sugieren la participación de PSA-NCAM en la mejoría conductual y en la prevención del remodelado sináptico negativo inducidos por la Flx.

De esta manera, PSA-NCAM emerge como un novedoso blanco farmacológico para el tratamiento de esta patología.

452. (623) EFECTO DE DOSIS VARIABLES DE ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS SOBRE LA MEMORIA DE RECONOCIMIENTO DE OBJETOS EN UN MODELO MURINO

Dianconi S.; Garlini V.; Santillán M.; Stutz G.
Cátedra e Instituto de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Un adecuado aporte dietario de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) durante la gestación y la lactancia puede tener repercusiones en las habilidades psicomotrices del individuo adulto. El cerebro contiene grandes cantidades de ácido docosahexaenoico (de la familia n-3) y su mayor acumulación en el tejido nervioso, así como del ácido araquidónico (de la familia n-6), ocurre durante la etapa perinatal. En el presente estudio exploramos la influencia de diferentes niveles dietarios de estos compuestos, desde la gestación hasta la adultez, sobre la performance de la memoria en ratones *Albino swiss* machos. Se emplearon cuatro tratamientos dietarios en ratones macho durante gestación, lactancia y en sus crías machos desde destete a adultez: **D** (deficiente en n-3; dieta purificada; 7% aceite de girasol; PUFAs:3,48%; n-3:0%; n-6/n-3:1), **A** (adecuada en n-3; dieta purificada; 1% aceite de soja; PUFAs:3,85%; n-3:0,57%; n-6/n-3:5,7), **E** (excesiva en n-3; dieta purificada; 7% aceite mezcla: hígado de bacalao 60%+soja 40%; PUFAs:3%; n-3:1,25%; n-6/n-3:1,29) y **C** (control; alimento balanceado comercial; PUFAs:1,67%; n-3:0,08%; n-6/n-3:19,88). Se realizó test de reconocimiento de objetos para evaluar memoria no aversiva según Ennaceur y Aggleton. El número de animales que cumplieron con los criterios de inclusión del test para cada dieta, fue: **C**: 10; **D**: 10; **A**: 11; **E**: 10. Los tratamientos suministrados no produjeron diferencias estadísticamente significativas al considerar el tiempo de exploración del objeto nuevo. Sin embargo, se observó un incremento significativo en la actividad locomotora del grupo **E** con respecto a **C**, expresado en un aumento del tiempo total de exploración durante el test (29,37±4,15 vs 16,37±1,99 seg; $p < 0,05$). Estudios adicionales utilizando pruebas que evalúan la conducta locomotora y el estado de ansiedad del animal, así como otras pruebas de memoria aversiva, permitirán elucidar los potenciales efectos del exceso de ácidos grasos poliinsaturados n-3 sobre estos parámetros.

453. (629) EFECTO MODULADOR DE LAS PURINAS ENDOGENAS EN TERMINALES NERVIOSAS MOTORAS DESPOLARIZADAS POR POTASIO

Cinalli A.; Guarracino J.; Losavio N. A.
Laboratorio de Neurofisiología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari (IDIM-CONICET), Buenos Aires

En trabajos anteriores hemos demostrado que, en sinapsis neuromuscular de mamífero (SNM), el ATP/ADP y su metabolito adenosina modulan la liberación de ACh al activar receptores (H) presinápticos inhibitorios P2Y y R de adenosina inhibitorios A1 y excitatorios A2A, respectivamente. Asimismo, encontramos que la SNM cuenta con R inhibitorios A3 que pueden ser activados por adenosina o por su metabolito inosina. Demostramos que cuando las terminales nerviosas son despolarizadas por alto K^+ , los agonistas de los R P2Y, A1 y A3 fallan en producir su efecto inhibitorio sobre la neurosecreción, mientras que la activación de los R A2A induce facilitación de la liberación asincrónica de ACh. Nuestro objetivo fue investigar si la falta de efecto de los agonistas purinérgicos se debe a que los R P2Y, A1 y A3 ya han sido ocupados por las purinas endógenas generadas durante la exposición a alto K^+ . Para ello incubamos preparaciones frénico-diafragma de ratones GF1 con los antagonistas selectivos de los R P2Y (5 μ M reactivo azul), A1 (0.1 μ M DPCPX), A3 (5 μ M MRS-1191) y A2A (50 nM SCH-58261) en 15 y 20 mM de K^+ externo. Encontramos que los antagonistas de los R P2Y, A1 y A3 provocaron un incremento de la liberación asincrónica de ACh en 15 y 20 mM K^+ (reactivo azul 67.7 ± 6.5% y 57.7 ± 6.5%, $p < 0.05$, n: 4; DPCPX 79.1 ± 7.2% y 66.1 ± 3.5%, $p < 0.05$, n: 5; MRS-1191