





cebima@bio.puc.cl



www.cebima.cl



[@cebima_magallanes](https://www.instagram.com/cebima_magallanes)



QUIÉNES SOMOS

El **Centro de excelencia en Biomedicina de Magallanes (CEBIMA)**, es un centro de investigación dedicado a realizar ciencia de primer nivel con impacto tanto a nivel local como global. Todo ello, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas a través de soluciones a problemas biomédicos que impactan en la salud.

CEBIMA se genera gracias a una alianza estratégica entre la universidad de Magallanes y la Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta alianza, toma forma a través del plan de desarrollo de zonas extremas y la construcción del Centro asistencial de docencia e investigación (CADI). El edificio CADI aloja a CEBIMA.

Actualmente CEBIMA ha definido 8 líneas de Investigación lideradas por los doctores: Nibaldo Inestrosa, Waldo Cerpa, Rodrigo del Rio, Paulina Villaseca, Daniela Rebolledo, Sussy Bastías, Andrés Mansilla y Juan Zolezzi. A ellos, se suma un equipo de profesionales liderados por María Jesús Friedli y Francisco Carvajal.



REGIÓN DE MAGALLANES Y
DE LA ANTÁRTICA CHILENA



UNIVERSIDAD DE
MAGALLANES



PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE



CONICYT
COMISIÓN NACIONAL DE
INVESTIGACIÓN CIENCIA Y
TECNOLOGÍA



PALABRAS DEL DIRECTOR

Considerando la necesidad de fomentar el desarrollo de la ciencias en el País y, a su vez, aprovechar las virtudes que ofrecen las características únicas de la Región de Magallanes y la Antártida Chilena, el Centro de Excelencia en Biomedicina de Magallanes (CEBIMA) nace como resultado del compromiso adquirido en el año 2011, entre la Universidad de Magallanes y la Pontificia Universidad Católica de Chile, para el fortalecimiento y desarrollo de la Investigación básica y aplicada en el campo de la biomedicina en esta Región.

Financiado gracias a los aportes derivados del Plan de Desarrollo de Zonas Extremas del Gobierno de Chile y al apoyo del Gobierno Regional de Magallanes al proyecto del CEBIMA presentado en el año 2014, se da inicio al proceso de licitación y posterior construcción y habilitación de los más de 2.000m² que hoy constituyen este Centro. Cuatro niveles, dos laboratorios abiertos, laboratorios especializados, múltiples salas de experimentación y equipamiento de punta son parte de la infraestructura disponible para sostener la actividad científica que se realizará en la región.

Es así que en CEBIMA se realizará investigación científica de excelencia y de alto impacto, principalmente en el campo de la biomedicina, para lograr una mejor comprensión de las patologías crónico-degenerativas que afectan a la población del Sur de Chile, así como a la identificación y evaluación de los principios activos de origen natural que nos puedan ayudar a tratarlas. En este sentido, las regiones Sub-Antártica y Antártica son consideradas áreas de alto valor científico, sobre todo en el campo de la farmacología y terapéutica, ya que dada sus características ambientales presentan las mejores condiciones para generar moléculas biológicas de alto potencial biotecnológico y biomédico.

Adicionalmente, parte de la labor, definida como fundamental en el quehacer del centro, la cual

además responde al fin último de sus instituciones fundantes, estará orientada a apoyar y propiciar la formación de capital humano altamente calificado en la Región, involucrando a estudiantes de pre- y postgrado interesados en desarrollar actividad científica pertinente a la necesidad regional, nacional e internacional. En este sentido, CEBIMA se ha propuesto metas exigentes referidas tanto a proyectos en ejecución como al número de estudiantes que serán parte de la actividad diaria del Centro.

Es importante señalar, que uno de los objetivos principales que persigue CEBIMA, es cumplir con la tan anhelada descentralización de las actividades a nivel nacional. Al definir Punta Arenas como la sede en la cual CEBIMA desarrollará sus actividades, se está pensando en hacer investigación de excelencia en el confín del mundo, entregando directamente a la comunidad no sólo el conocimiento, sino que también se está levantando infraestructura capaz de acoger a parte de la población que por motivos de desarrollo académico y profesional han debido emigrar de la región.

Estamos convencidos que CEBIMA no sólo significará un aporte al desarrollo de la ciencia a nivel nacional e internacional, sino que también se transformará en un proyecto emblemático de la Región, el cual permitirá resaltar las características únicas de la Patagonia y la Antártida Chilena.

Dr. Nibaldo C. Inestrosa

Director

CENTRO DE EXCELENCIA EN BIOMEDICINA DE MAGALLANES





El Centro de Excelencia de Biomedicina en Magallanes, CEBIMA, busca generar impacto en mejorar la calidad de vida de las personas a través de la investigación de nuevas aproximaciones terapéuticas en base a productos naturales de la zona. Las áreas de investigación incluyen enfermedades crónicas y del adulto mayor.



NUESTRA VISIÓN

- CEBIMA estimulará la investigación científica y tecnológica junto a la capacitación y difusión en el ámbito de la ciencia, investigación y desarrollo en nuestro país desde la Región de Magallanes y la Antártida Chilena.
- Realizar investigación de frontera enfocada a generar conocimiento en el área de las enfermedades crónicas con la utilización de compuestos naturales obtenidos de la región con el objetivo de generar soluciones tecnológicas con impacto en la salud de la población.
- Formación de capital humano avanzado en investigación biomédica para la Región de Magallanes y la Antártida Chilena con proyección al continente americano.
- Apoyo a la innovación docente en carreras de la Salud-Medicina, incluyendo Ciencias Básicas e Ingenierías.
- Difusión y extensión del conocimiento científico a nivel regional.
- Generar publicaciones indexadas y proyectos de investigación con que permitan la consolidación científica del Centro.
- Concitar acuerdos específicos de cooperación y colaboración con instituciones nacionales e internacionales del sector académico y productivo que contribuyan al desarrollo sustentable del CEBIMA.



¿QUÉ ES CEBIMA Y CÓMO SE GESTA?



El Centro Basal de Envejecimiento y Regeneración (CARE-UC), dirigido por el Dr. Nibaldo Inestrosa, premio nacional de ciencias naturales 2008, extiende la experiencia en centros FONDAP y Milenio albergados en la Pontificia Universidad Católica de Chile en conjunto con la Universidad de Magallanes generaron una alianza estratégica de colaboración para crear en la Región de Magallanes y de la Antártica Chilena un Centro de Excelencia de Investigación y Desarrollo en Biomedicina.

Este centro de investigación está inserto dentro del proyecto CADI-UMAG el cual fue aprobado en julio de 2015 por el Consejo Regional (CORE) de Magallanes por un monto superior a 20mil millones de pesos, en el marco del Plan de Mejoramiento de Zonas Extremas del Gobierno de Chile para la construcción de un edificio de 6.500 m² actualmente terminado, en el que está inserto el CEBIMA con un tercio de esta superficie.

Los laboratorios de investigación del CEBIMA cuentan con instrumentos y equipamiento de investigación de alto nivel. En la construcción de la infraestructura incluye mobiliario completo de todas las áreas del centro. Asimismo, el equipamiento de los diferentes laboratorios, tuvo un costo de alrededor de 2 mil millones de pesos, todo esto actualmente instalado en las dependencias del centro.

La presencia del CEBIMA permitirá potenciar la descentralización de la ciencia del país a través de un enfoque territorial que ayudará a mejorar la calidad de vida y el desarrollo sustentable de la Región de Magallanes y la Antártida Chilena.

La industria y los procesos productivos regionales, sin duda se verán favorecidos al aumentar en la región la discusión científica y con ello la Innovación, el acervo cultural y el desarrollo asociado.





EQUIPO HUMANO





EQUIPO HUMANO

DIRECTOR



Nibaldo Inestrosa

Biólogo

Doctor en Ciencias Biológicas

Se licenció Ciencias Biológicas en la Pontificia Universidad Católica de Chile en 1974 e hizo el Doctorado en la misma en 1982. Realizó su post-doctorado en Neurobiología Molecular en la Universidad de California en 1982. Premio Nacional de Ciencias Naturales 2008

SUBDIRECTOR



Waldo Cerpa

Bioquímico

Doctor en Ciencias Biológicas

Obtuvo la licenciatura en Bioquímica en la Pontificia Universidad Católica de Chile el año 2003. Obtuvo el grado de Doctor en Ciencias Biológicas el 2009 en la misma universidad. Realizó su estadía postdoctoral en la Universidad de Washington en Seattle hasta el año 2013.

INVESTIGADOR ASOCIADO



Rodrigo del Río

Biólogo
Doctor en Ciencias Biológicas

Obtuvo la licenciatura en Ciencias Biológicas en la Pontificia Universidad Católica el 2006. El año 2011 obtuvo el título de Doctor en Ciencias Biológicas en la misma universidad. Realizó su postdoctorado en la Universidad de Nebraska.

INVESTIGADOR ASOCIADO



Andrés Mancilla

**Profesor de Biología y Ciencias
Naturales**
Doctor en Botánica

Obtuvo el título de Profesor de Biología y Ciencias Naturales el año 1988, en la Universidad de Los Lagos. Realizó un magister en Botánica en la Universidad Federal Rural de Pernambuco, Brasil (1993) y el doctorado en Botánica en la misma universidad (1997).

EQUIPO HUMANO



EQUIPO HUMANO

INVESTIGADORA ASOCIADA



Sussy Bastías-Candia

Médico Veterinario
Doctor en Biotecnología,
Farmacología y Toxicología

Se licencio en Medicina Veterinaria en la Universidad Austral de Chile el 2006. Obtuvo el grado de Ph.D en Biotecnología, Farmacología y Toxicología de la Universidad de Bologna, Italia. Realizó una estadía postdoctoral en la Pontificia Universidad Católica de Chile.

INVESTIGADOR ASOCIADO



Juan Zolezzi Moraga

Médico Veterinario
Doctor en Biotecnología,
Farmacología y Toxicología

Se licencio en Medicina Veterinaria en la Universidad Austral de Chile el 2007. Obtuvo el grado de Ph.D en Biotecnología, Farmacología y Toxicología de la Universidad de Bologna, Italia. Reliazó una estadía postdoctoral en la Pontificia Universidad Católica de Chile.

INVESTIGADORA ASOCIADA



Daniela Rebolledo

Bioquímico
Doctor en Ciencias Biológicas

Obtuvo la licenciatura en Bioquímica en la Pontificia Universidad Católica de Chile el 2008 y obtuvo el Doctorado en Ciencias Biológicas en la misma universidad el año 2013 realizando su tesis en la universidad de Washington en Seattle. Realizó una estadía postdoctoral en la Pontificia Universidad Católica de Chile.

INVESTIGADORA ASOCIADA



Paulina Villaseca Délano

Médico
Gineco-Obstetra

Destacada Ginecóloga experta en Menopausia. Se formó como Médico Cirujano con Especialidad en Ginecología y Obstetricia en la Pontificia Universidad Católica de Chile.

EQUIPO HUMANO



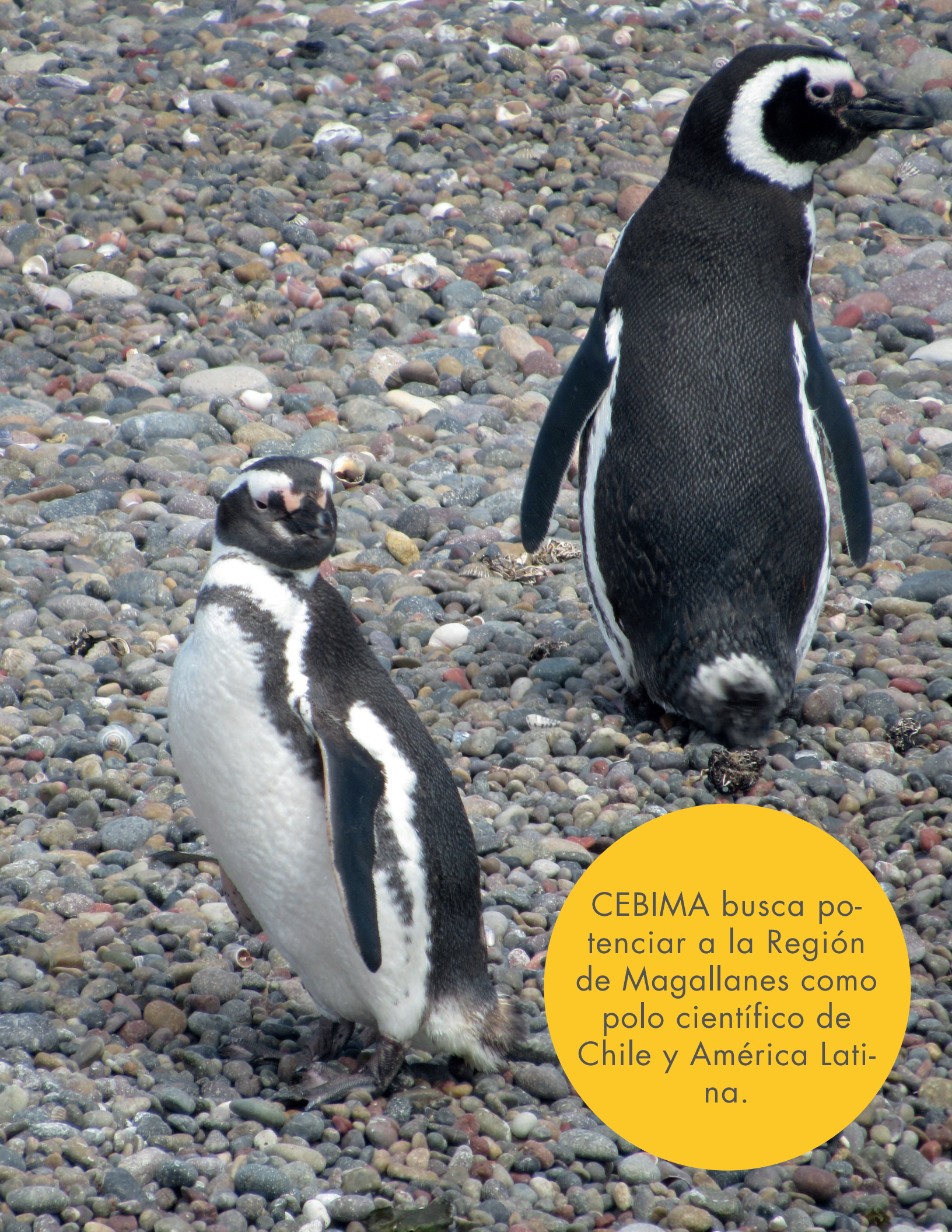


Desde Punta Arenas
al mundo



Enfermedades tan
relevantes en el mundo
actual como Alzheimer
y Parkinson serán parte
de lo que se investigue
en los laboratorios de
CEBIMA.





CEBIMA busca potenciar a la Región de Magallanes como polo científico de Chile y América Latina.



WORKSHOP

General P...

Computational ...
Some (older and the ...
Quasi-Monte Carlo ...

1. General approach

2. Implementation

3. Optimization

Mechanisms of neuropathological conditions

acute and chronic conditions
(stroke, brain injury)
(ischemic and hemorrhagic)



The inflammatory response

BBB: Protein, Lipid, DNA

Stroke and traumatic brain injury



INTRODUCCIÓN

19 y 20 de Agosto de 2019 es una fecha importante para nuestro centro de investigación **CEBIMA**. 2 jornadas, 10 expositores en total para la primera actividad científica de nuestro centro.

Con la vista puesta en la inauguración del mes de septiembre decidimos que era especialmente relevante que la primera actividad de nuestro centro apuntara al corazón de nuestro quehacer, la ciencia.

En esta oportunidad los 8 investigadores CEBIMA más dos científicos jóvenes invitados, líderes en sus campos, dieron vida a dos jornadas de ciencia. La organización del evento, diseñado sólo para nuestro grupo de científicos, permitió exponer las diferentes líneas de investigación, pero también discutir de manera profunda como cada una de las líneas expuestas se enlazan para generar una estructura conceptual, capaz de aglutinar a cada uno de los investigadores a través de múltiples oportunidades de colaboración, varias de ellas en marcha y muchas otras por comenzar.

La primera jornada partió con la exposición de nuestro director, el Dr. Nibaldo Inestrosa, quien dedicó tiempo a entregarnos el contexto de como nace CEBIMA y los pasos que nos llevaron a estar reunidos ahí ese día. Posteriormente, comenzaron las exposiciones que partieron justamente con la presentación del profesor Inestrosa. Ese día los títulos de las exposiciones fueron:

Enfermedad de Alzheimer y la vía Wnt, por el Dr. Nibaldo Inestrosa

Contribución de la proteína tau y la disfunción

mitocondrial al deterioro cognitivo presente en el envejecimiento, por el Dr. Rodrigo Quintanilla

Control Neural de la respiración en patología cardiaca: ¿son importantes las neuronas?, por el Dr. Rodrigo del Rio

*Rol de Hipoxia en patologías neuromusculares y Uso del nemátodo *Caenorhabditis elegans* para el screening de moléculas de interés biomédico*, por la Dra. Daniela Rebolledo

Macroalgas Subantártica y Antárticas: Organismos claves a nivel social, ecosistémico y molecular, por el Dr. Andrés Mansilla

Al segundo día de reunión continuamos con las presentaciones, con un alto nivel de entusiasmo las exposiciones de ese día fueron:

Trauma cerebral inducido por golpe y Neurodegeneración, por el Dr. Waldo Cerpa

Tendencias regionales del consumo de alcohol en adolescencia: modelado pre-clínico en laboratorio y prevención mediante intervenciones basadas en normas sociales, por el Dr. Ricardo Pautassi

Modulación de la fosforilación de Alpha synuclein en modelos in vitro de la Enfermedad de Parkinson, por la Dra. Sussy Bastías

Menopausia y Envejecimiento: oportunidad de intervención, por la Dra. Paulina Villaseca

Activación de los PPARs en el contexto del síndrome metabólico y neurodegeneración, por el Dr. Juan Zolezzi

Posterior a las palabras del sub-director del Centro el Dr. Waldo Cerpa. El Director de CEBIMA dio el cierre a una jornada exitosa, de gran discusión, intercambio de ideas y proyección de colaboraciones.

Iniciar las actividades de CEBIMA conversando de ciencia es vital para el espíritu de nuestro centro. Estamos convencidos que nuestra labor tendrá un impacto a varios niveles en la comunidad local, pero todo ello se sustenta en seguir desarrollando ciencia de primer nivel y este simposio contribuye directamente a ese objetivo.

Presentamos en las siguientes páginas un resumen de las exposiciones desarrolladas en este simposio.





La Enfermedad de Alzheimer y la Vía Wnt de Señalización

Dr. Nibaldo C. Inestrosa

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia progresiva que afecta al adulto mayor con un componente genético muy pequeño (menos del 0.1% de la población), en nuestro país alrededor de 250.000 habitantes sufren de esta enfermedad neurodegenerativa. Sin embargo, considerando que el factor de riesgo más importante en la aparición de la EA es la edad, el progresivo envejecimiento del país, pronostica un incremento importante en los pacientes de esta patología cognitiva en los años venideros. Las características principales de la EA incluyen pérdida de la memoria de corta y larga duración, confusión y eventualmente pérdida del lenguaje, junto a lo anterior se van generando incomunicaciones entre el paciente y el medio en que habita, pérdida de interacción con sus familiares, y un aislamiento general en la actividad social con el medio que lo rodea. A nivel de la neuropatología cerebral aparecen dos lesiones muy características: los ovillos neurofibrilares, que son agregados filamentosos intracelulares formados por la proteína Tau, y las placas seniles, que son estructuras extracelulares constituidas principalmente por el péptido β -amiloide.

A fines de la década del noventa, nuestro laboratorio de Neurobiología Molecular de la Universidad Católica de Chile, planteó que la vía de señalización de señales Wnt, estaba asociada a la aparición de la EA y que podría jugar un papel importante en controlar la enfermedad (De Ferrari & Inestrosa 2000). Esta vía de señalización se ve afectada en la EA y algunos de sus componentes disminuyen en las formas familiares de la enfermedad, como es el caso de la β -catenina, mientras otros componentes se activan y comienzan a modificar proteínas, como la enzima glicógeno sintasa quinasa (GSK-3 β). Lo interesante es que la relación de la vía Wnt con la EA, afecta a las dos lesiones mas importantes de la enfermedad, implicando que la vía Wnt podría ser clave en la comprensión de esta alteración neurodegenerativa. Un elemento que por primera vez aparece planteado en la Neurociencia y Biología Celular de la Neurona, es que una misma vía de señalización aparece relacionada con las dos lesiones neuropatológicas más importantes de la EA, los ovillos neurofibrilares y las placas seniles. En los años siguientes entre el 2000 al 2005, nuestro laboratorio se concentró en generar evidencia experimental en neuronas hipocampales in vitro que nos permitiera validar la hipótesis de la relación entre la vía Wnt y la EA, fue así como se estableció que la activación de la vía Wnt, utilizando ligandos específicos, como el Wnt-3a era capaz de inhibir la fosforilación de la proteína Tau, paso fundamental en la formación de los ovillos neurofibrilares. También se pudo identificar a varios compuestos químicos que activando distintas

vías de señalización podían a su vez activar la vía Wnt, y por lo tanto bloqueaban la neurotoxicidad del péptido β -amiloide, entre ellos se destacan: agonistas nicotínicos y muscarínicos que activaban al receptor colinérgico central α -7, y al muscarínico M1, drogas antidiabéticas como agonistas de receptores peroxisomales nucleares tipo PPAR- γ junto a antioxidantes como Trolox, Vitamina E y la hormona femenina estrógeno (Inestrosa & Arenas, 2010). Posteriormente y con el objeto de establecer la verdadera relevancia de la vía Wnt en la aparición o prevención de la EA, tuvimos que recurrir a modelos animales de la enfermedad de Alzheimer que reproducen parcialmente la EA, utilizamos un ratón doble transgénico que produce altas concentraciones del péptido β -amiloide (APPswe más una delección del exón 9 de la presenilina-gamma secretasa (PSN1D Δ E9)). Con este modelo, se pudo establecer que la activación de la señalización Wnt, a través de compuestos del tipo Litio y Rosiglitazona, eran capaces de prevenir las alteraciones conductuales observables en un test de aprendizaje espacial o de Morris, junto con esto se observaba una disminución de agregados del péptido β -amiloide, llamados Oligómeros de A β , observándose una recuperación de los componentes de la vía Wnt previamente disminuidos en los animales transgénicos como la β -catenina junto a la inhibición de la GSK-3 β (Toledo & Inestrosa, 2010).

Posteriormente se utilizaron moléculas similares a los ligandos Wnt, pero mucho más pequeños, tanto de la vía Wnt canónica como de la no-canónica, con los cuales se realizaron análisis de memoria espacial y estudios electrofisiológicos en rebanadas de hipocampo de ratones transgénicos, con el objeto de evaluar la capacidad de la vía Wnt, de modificar la potenciación de largo plazo o LTP, correlato electrofisiológico de la memoria, la cual desaparece en animales transgénicos. Los resultados experimentales fueron muy claros, ambos agonistas inducen la aparición de la LTP, la que estaba totalmente bloqueada en el modelo de Alzheimer. Estos estudios demostraron que la activación in vivo de la vía Wnt, es capaz de recuperar tanto la actividad conductual como el correlato electrofisiológico de la memoria, el LTP, en ratones transgénicos, revirtiéndose a la situación observada en animales normales (Vargas et al., 2014).

Finalmente quisimos establecer si la acción de la vía Wnt, era mediada, por la transcripción de la β -catenina, componente esencial de la vía Wnt, para ello se realizaron estudios en neuronas en cultivo, en los cuales se incorporaron tres constructos de la β -catenina, uno normal, otro en el cual se eliminaron los sitios de fosforilación de la GSK-3 β y un tercero donde se interrumpió la unión de la β -catenina al promotor de los genes blanco de la vía Wnt. Los resultados muestran que la activación transcripcional de la vía Wnt es mas potente cuando se eliminan los sitios de fosforilación de la GSK-3 β , y no se observan efectos cuando se remueven parte de los sitios de unión de la β -catenina al ADN. En efecto se observó que la razón péptido A β 42 versus péptido A β 40, como así también la generación de

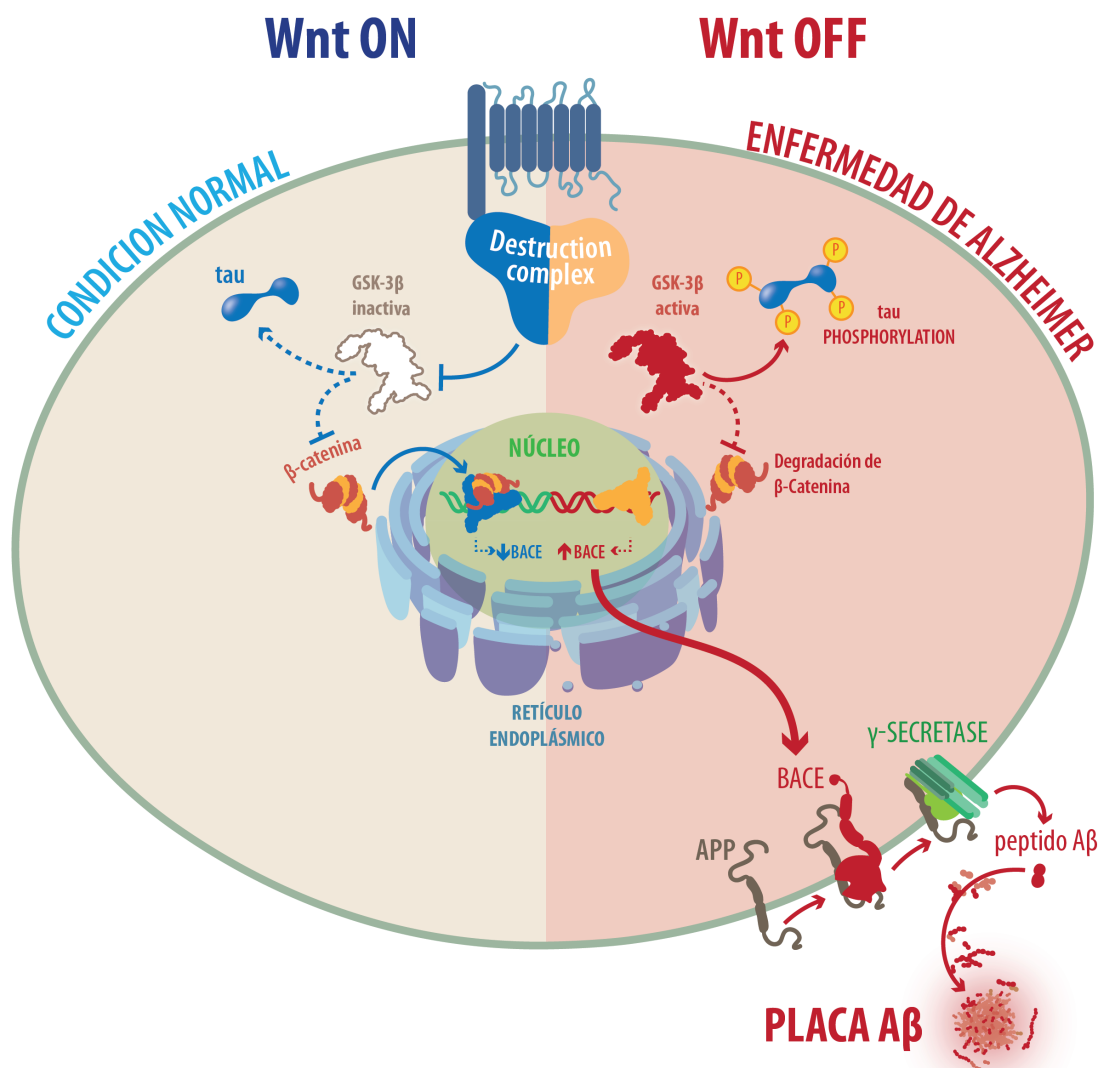
oligómeros del péptido A β , se ve claramente disminuida cuando se eliminan los sitios de fosforilación de la β -catenina, por otra parte, en estas mismas condiciones, la transcripción de una enzima fundamental para la producción del péptido β -amiloide, la transcripción de la β -secretasa que corta en la región amino-terminal (BACE1), se inhibe mas de un 50% cuando la vía Wnt se activa, sin un efecto aparente en la enzima que corta la región carboxilo-terminal (presenilina-gamma secretasa). Estos resultados son muy importantes y fundamentales en entender que la vía Wnt claramente inhibe:

- (1) La fosforilación de la proteína Tau, gracias a la inhibición de la enzima GSK-3 β , y por lo tanto disminuye la probabilidad de generar ovillos neurofibrilares, y por otra,
- (2) La producción de la BACE1, enzima que produce el péptido β -amiloide, y por lo tanto se limita la capacidad de generar oligómeros del péptido β -amiloide y eventualmente la generación

de placas seniles (Tapia-Rojas et al., 2016).

En conclusión, podemos decir que la hipótesis presentada el año 2000, en que la vía Wnt podría prevenir la enfermedad de Alzheimer, parece haberse consolidado, en efecto los estudios en neuronas en cultivo, junto a los estudios pre-clínicos en animales transgénicos modelos de la EA, indican que tanto los aspectos bioquímicos de la neuropatología del Alzheimer, como así también los aspectos cognitivos y electrofisiológicos de la memoria y LTP, indican que la activación de la vía Wnt de señalización, sería un importante derrotero para poder combatir terapéuticamente la enfermedad de Alzheimer.

Agradecimientos: Grant del Programa Basal del Gobierno de Chile, Fondecyt y varias empresas chilenas.





Trauma Cerebral inducido por golpe y neurodegeneración

Dr. Waldo Cerpa

Enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson tienen dentro de sus características principales el daño cognitivo. Este tipo de daño es modulado por factores considerados beneficiosos como la actividad física y una dieta balanceada, pero también es modulado de forma perjudicial por factores como la diabetes, la obesidad, la hipertensión y los traumas cerebrales. Este último factor de riesgo ha sido estudiado desde la perspectiva clínica en demencia y otras patologías neurodegenerativas crónicas. Desde la perspectiva clínica un modelo interesante postula que el umbral de aparición de síntomas asociados a una patología neurodegenerativa puede ser alterado de forma importante debido a un evento de traumatismo cerebral. (Carvajal y cols 2016)

En general las enfermedades neurodegenerativas comparten una serie de marcadores fisiopatológicos como también la alteración en algunos mecanismos celulares de vital importancia para mantener la funcionalidad de nuestro cerebro.

Algunas de las alteraciones incluyen: la aparición de agregados proteicos, el aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias y el aumento del estrés oxidativo. Lo interesante que cada uno de estos mecanismos presentes en estas patologías crónicas también son protagonistas en patologías agudas como el infarto cerebral y los traumas cerebrales.

En todos estos contextos patológicos las alteraciones que se producen se manifiestan a nivel funcional debido a que la conectividad entre las neuronas se pierde. La sinapsis neuronal se ve afectada.

En el último tiempo este dominio estructural llamado sinápsis ya no se explica solo por la presencia de dos involucrados (neurona pre sináptica y neurona post sináptica) si no que aparece un tercer jugador relevante, el astrocito. Esta sinapsis tripartita (presináptico, post sináptico y astrocitos) es el sustrato biológico capaz de explicar de mejor manera las alteraciones cognitivas que se producen por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer. Nuestro modelo conceptual plantea estudiar en el contexto de la sinapsis tripartita glutamatérgica la contribución de cada uno de sus dominios en condiciones de trauma cerebral.

La primera aproximación fue enfocarnos en el dominio postsináptico. Específicamente en la señalización mediada por receptores glutamatérgicos tipo NMDA.

Decidimos enfocarnos en estos receptores debido a que su contribución a diferentes patologías neurológicas ha sido ampliamente reportada. Existe una paradoja en los elementos de

señalización celular asociados a los receptores tipo NMDA. Por una parte, la estimulación de receptores tipo NMDA ubicados a nivel sináptico controlan procesos de plasticidad sináptica y mantienen la sobrevivencia neuronal, por otro lado, la estimulación de receptores tipo NMDA ubicados extrasinápticamente produce estimulación de componentes de señalización celular relacionados a muerte neuronal.

En específico decidimos profundizar en los mecanismos asociados a la excitotoxicidad mediada por glutamato, proceso en que los receptores tipo NMDA posicionados en la zona extrasináptica son protagonistas, debido a su permeabilidad a calcio y la señalización asociada.

Algunos de los componentes de señalización relacionados a los receptores NMDA extrasináptico incluyen las fosfatidas STEP y PTEN.

2) Nuestra pregunta y nuestras herramientas

Considerando los mecanismos de agregación de proteínas, neuroinflamación y estrés oxidativo como elementos claves en patologías crónicas y agudas, y que los receptores tipo NMDA son especialmente relevantes en el control de los procesos excitotóxicos que afectan la sinápsis glutamatérgica nos preguntamos:

¿El trauma cerebral inducido por golpe altera el balance en la señalización mediada por receptores tipo NMDA en condiciones de estrés oxidativo?

Para contestar esta pregunta utilizamos como modelo de estudio un ratón transgénico heterocigoto Sod2tm1leb/j (SOD2+/-) que posee una disminución de cerca del 80% de la actividad de la enzima manganeso superóxido dismutasa, o superóxido dismutasa 2 (SOD2), enzima encargada de convertir los iones superóxido en peróxido de hidrógeno. (Van Remmen y cols 1999)

Animales con el mismo fondo genético (C57BL/6) completan los grupos experimentales. Estos animales son sometidos a un protocolo de generación de trauma cerebral modificado desde (Kilbourne y cols, 2009).

3) Resultados

En primer lugar realizamos una caracterización de nuestros ratones SOD2+/- . De forma edad dependiente, al observar animales de 2 y 6 meses, estos animales adquieren modificaciones relacionadas a un aumento de estrés oxidativo a nivel de proteínas, lípidos y DNA. Al mismo tiempo en los animales de mayor edad se produce déficit cognitivo y alteraciones en la conectividad sináptica (Carvajal y cols 2018).

Finalmente, demostramos que, en un proceso dependiente de la edad, la señalización celular asociada a los receptores NMDA extrasinápticos se encuentra aumentada en los animales transgénicos con respecto a los animales silvestres. Al mismo tiempo, la señalización asociada a los receptores tipo NMDA sinápticos se encuentra disminuida. Indicando un desbalance en esta señalización dependiente de los niveles de estrés oxidativo, (Carvajal y cols 2018).

Utilizando animales silvestres C57BL/6 y SOD2+/-, establecimos en primera instancia que en nuestro modelo de TBI existe alteraciones a nivel de plasticidad estructural. A través del uso de la técnica de tinción de Golgi mostramos que los animales sometidos a TBI tienen una distribución diferente de la proporción de los diferentes tipos de espinas dendríticas. Los animales sometidos a TBI muestran una menor proporción de espinas maduras, relacionadas a procesos de conectividad neuronal eficientes, y un aumento de las espinas consideradas inmaduras. Cuando se analizan marcadores de estrés oxidativo en animales SOD2+/- sometidos a trauma, es este grupo el que presenta una mayor marca, a su vez este mismo grupo muestra alteraciones cognitivas, estudiadas con el paradigma de reconocimiento de objeto nuevo. Estas alteraciones cognitivas se relacionan con alteraciones en conectividad neuronal y plasticidad sináptica.

Destacamos el estudio en uno de los componentes de la señalización mediada por receptores tipo NMDA extrasinápticos, la fosfatasa STEP. Los animales SOD2+/- sometidos a trauma presentan mayores niveles de STEP y al mismo tiempo una mayor actividad de esta fosfatasa.

Finalmente observamos que el uso de un inhibidor farmacológicos de STEP, TC-2153 es capaz de contrarrestar el daño que se produce por TBI a nivel cognitivo, utilizando paradigma de reconocimiento de objeto nuevo y el laberinto de agua de Morris.

En resumen, hemos establecido que:

1) La transmisión glutamatérgica se ve alterada en un modelo con baja capacidad antioxidante (SOD2+/-)

2) En el modelo SOD2+/- existe un desbalance en la señalización sináptica/extrasináptica asociada a los receptores tipo NMDA

3) La capacidad antioxidante reducida del modelo transgénico sensibiliza al cerebro frente a un segundo daño como el trauma inducido por golpe

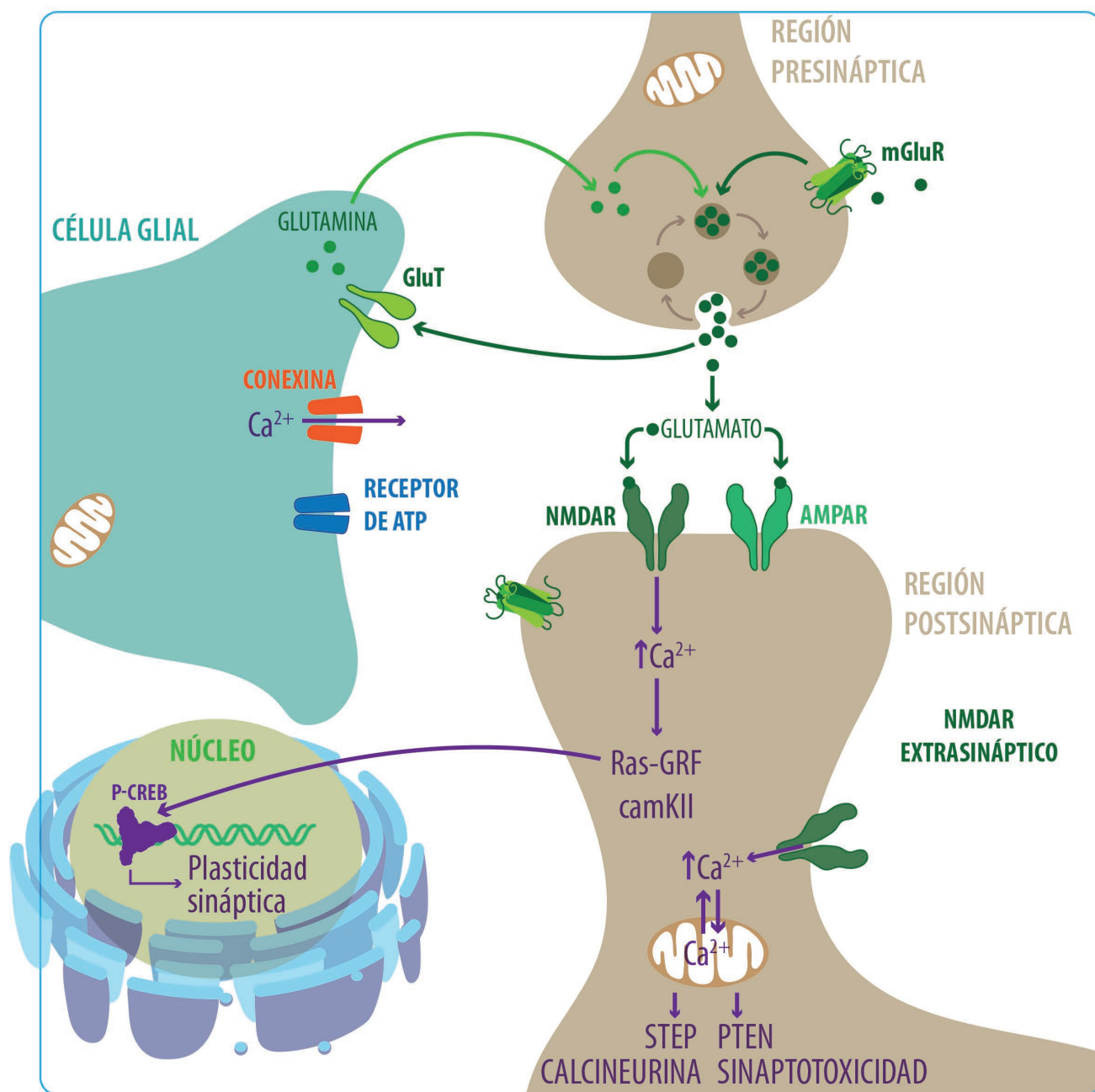
4) La función de los receptores tipo NMDA es esencial en procesos neurodegenerativos asociados a patologías crónicas y agudas en donde el estrés oxidativo es un mecanismo relevante

4) Lo que sigue

Sin perder de vista nuestro modelo conceptual, buscamos contestar nuestras preguntas biológicas con aplicación clínica en pacientes que sufrieron un trauma cerebral y también en futbolistas retirados quienes se sometieron a golpes constantes en su carrera profesional debido a la naturaleza de su trabajo.

Buscamos establecer una correlación entre alteraciones cognitivas, imágenes cerebrales y marcadores bioquímicos en sangre, con la idea de generar un índice que ayude en la predicción de neurodegeneración en una entidad patológica particular (Alzheimer, Parkinson u otra) en condiciones de trauma cerebral inducido por golpe.









Andrographolide y su posible efecto neuroprotector en un modelo in vitro de la enfermedad de parkinson, y su efecto en la dinamica de fosforilación de α -sinucleína

Dra. Sussy Bastías-Candia

La Enfermedad de Parkinson corresponde a una enfermedad neurodegenerativa devastadora que posee una etiología multifactorial, en su mayoría desconocida, lo que sumado a un aumento progresivo en el promedio de vida la han llevado a ser la segunda causante de demencia a nivel mundial. Lamentablemente afecta cerca del 0,5 a 1% de la población entre los 65 a 69 años, alcanzando incluso al 3% en personas de 80 años o más (Tanner et al., 2014). La Enfermedad de Parkinson es un desorden crónico e irreversible que se caracteriza por una sintomatología determinada por las áreas cerebrales afectadas; la pérdida progresiva de neuronas localizadas principalmente en la sustancia nigra y caudato putamen junto a la formación de agregados proteicos tanto en el cuerpo (cuerpos de Lewy's) así como en las proyecciones neuronales de las células sobrevivientes son la base molecular de la enfermedad.

Las regiones cerebrales más afectadas corresponden a aquellas asociadas al control motor y la pérdida irrefrenable de este grupo de neuronas desencadena un evidente deterioro clínico caracterizados por alteraciones posturales, tembor en reposo, lentitud del movimiento entre otras; sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, un nuevo set de signos clínicos comienzan a emerger, lo que incluye dificultades del habla, disfunciones cognitivas, disfunción sexual, alteraciones del sueño y constipación entre otras. Pacientes con Parkinson presentan un mayor riesgo de adquirir enfermedades psiquiátricas siendo las más comunes demencia y depresión, también se han descrito cuadros de alucinaciones, irritabilidad, apatía y ansiedad. Sin tratamiento, en 5 a 10 años la enfermedad progresa evitando que los pacientes puedan valerse por sí mismos. La muerte asociada a esta enfermedad comúnmente resulta en complicaciones asociadas a la inmovilidad así como también cuadros de neumonía y/o embolismos pulmonares. Desafortunadamente, no existe hasta el día de hoy ninguna terapia disponible que sea capaz de detener e incluso revertir el daño neuronal. Mientras que las terapias actuales son principalmente paliativas, enfocándose directamente en restaurar los niveles de dopamina perdidos de manera progresiva, lamentablemente se ha visto que la administración crónica

conlleva a una sintomatología secundaria que incluye náuseas, psicosis así como desórdenes del comportamiento, perdiendo incluso efectividad y llegando a favorecer la progresión de la enfermedad.

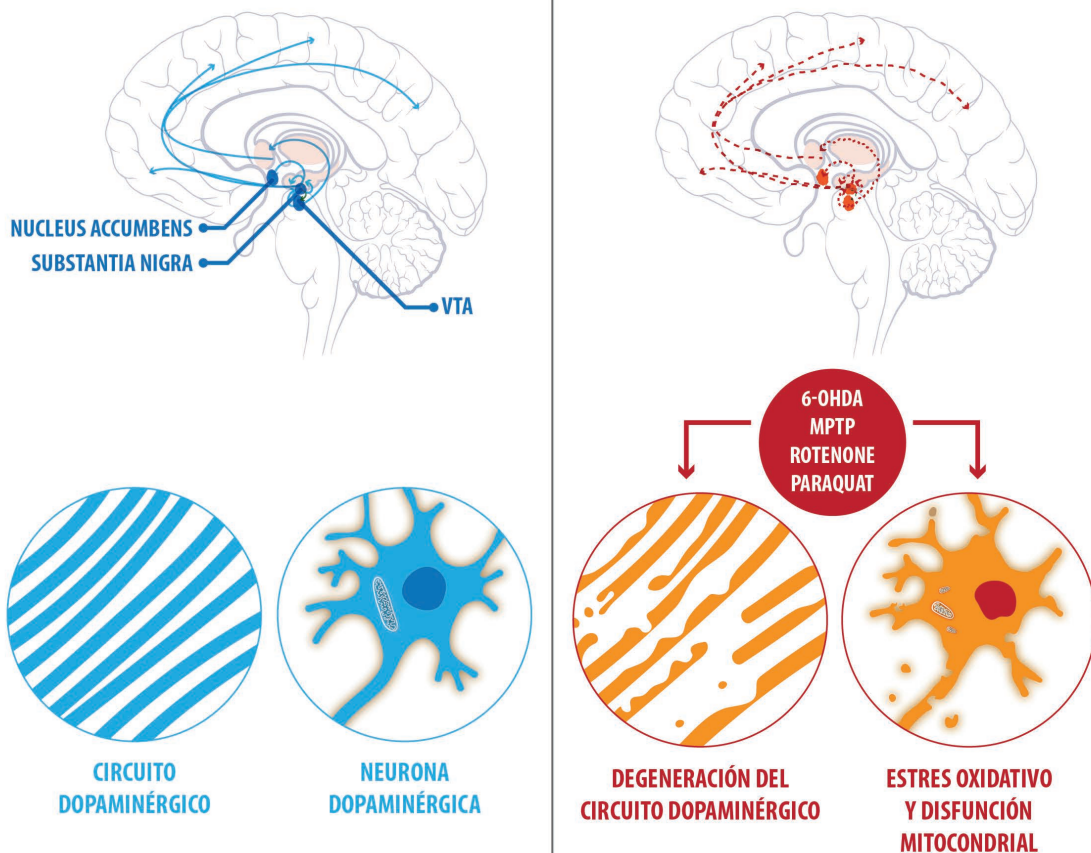
Procesos como neuroinflamación, aumento del estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad y agregación proteica, parecen ser mecanismos comunes a la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, y la clara identificación de estos procesos ha permitido el desarrollo de modelos experimentales que permiten no solo un mayor entendimiento de la neuropatofisiología de la enfermedad, sino que también el poder identificar compuestos capaces de detener e incluso revertir el daño neurológico producido durante la enfermedad.

Así como en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas la enfermedad de Parkinson posee una etiología multifactorial que involucra una presentación hereditaria con un 10% de los casos, que incluye mutaciones de genes como α -sinucleína (A30P, E46K y A53T), DJ-1 y Parkina entre otros, mientras que la forma esporádica o ambiental corresponde al 90% de los casos. La caracterización de qué químicos son capaces de generar el daño selectivo del sistema dopaminérgico aun se encuentran en estudio, pero se ha logrado pesquisar que la exposición a contaminantes aéreos, metales pesados y agroquímicos aumentan la prevalencia de la enfermedad. Por otro lado, neurotoxinas como 6-Hidroxidopamina y MPTP son comúnmente usados como modelos preclínicos de la enfermedad ya sea en modelos in vitro como in vivo de la enfermedad, mientras que compuestos de uso agrícola como pesticidas han adquirido una mayor atención debido a su continuo uso, principalmente en países en vías de desarrollo. (Goldman, 2014). La exposición crónica a estos agroquímicos ya sea a través de inhalación, ingestión e incluso el simple contacto con la piel han demostrado ser capaces de generar un daño específico al sistema dopaminérgico lo cual ha sido correlacionado junto a estudios epidemiológicos con un aumento en la presentación de sintomatología del tipo parkinsoniana. Comúnmente la aplicación en predios agrícolas se realiza mediante la superposición de distintos compuestos derivando en combinaciones que no solo consiguen un efecto aditivo sino que también sinérgico, con el consecuente empeoramiento de la condición. Algunos mecanismos mediante los cuales los pesticidas son capaces de generar un daño del tipo parkinsoniano han podido ser identificados, lo que incluye disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, agregación proteica y niveles alterados del neurotransmisor dopamina.

Tal es el caso del Paraquat, el cual corresponde a un herbicida, amonio cuaternario con una estructura similar al MPP+. Su uso es amplio, concentrándose principalmente en el control de malezas. En la década de los 80 se logró determinar que no solo Paraquat era capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, sino que también podía generar hemorragias, neuroinflamación así como una disminución significativa de los niveles de dopami-

na similar a lo observado en Parkinson. En Chile, Paraquat se comercializa con los siguientes nombres, Paraquat 27,6 Agrospec; Paraquat dichloride 27,6% Pilarquim, entre otros y posee autorización vigente para comercialización y uso por parte del Servicio Agrícola y Ganadero. Ahora, si bien su hoja de seguridad solo advierte cuadros de intoxicación aguda, que corresponden a los casos más comunes, no describe ningún potencial efecto asociado a exposición crónica, daño del sistema nervioso ni menos de su posible link con la enfermedad de Parkinson. Debido a esto, es que existe la necesidad de encontrar un tratamiento efectivo, no solo para la enfermedad de Parkinson, sino

que también contra otras enfermedades neurodegenerativas y la identificación de nuevos compuestos y la descripción de los mecanismos moleculares involucrados a adquirido gran relevancia. Tal es el caso del ANDRO, extracto natural de la planta *Andrographis paniculata* con una comprobada actividad anti oxidante y anti inflamatoria que ha mostrado incluso prevenir el proceso neurodegenerativo en distintos modelos, por ejemplo, de la enfermedad de Alzheimer. A su vez, distintos estudios indican que ANDRO podría ejercer sus propiedades neuroprotectoras mediante un aumento en la transcripción de genes blancos de la vía de señalización Wnt.





Control neural de la respiración en patología cardíaca: ¿Son importantes las neuronas?

Dr. Rodrigo Del Rio

Nuestro grupo de investigación, a través de trabajos independientes y, en asociación con destacados científicos nacionales, ha aportado con nuevos enfoques científicos, que nos han invitado a repensar la forma en la que actualmente abordamos la investigación básica y aplicada en enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Específicamente, en nuestro equipo de investigación, conformado principalmente por investigadores jóvenes, nos dedicamos al estudio del rol del cerebro en la fisiología cardiovascular y respiratoria en diferentes modelos pre-clínicos animales de enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas, enfermedades cardiovasculares como hipertensión e insuficiencia cardíaca, y enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Para ello, utilizamos herramientas tecnológicas de última generación para el estudio de la fisiología del animal completo, abandonando el paradigma tradicional “organocéntrico”, que aborda dichas enfermedades desde una perspectiva enfocada en el estudio de células u órganos aislados, en lugar de estudiarlas como fenómenos multisistémicos.

Este cambio de paradigma responde al hecho de que pacientes con insuficiencia cardíaca, además del deterioro de la función del corazón que es propio de la enfermedad, exhiben un aumento en la incidencia de desórdenes respiratorios y una sobre-activación crónica del sistema nervioso simpático, los cuales se relacionan directamente con un peor pronóstico de la enfermedad y una disminución en la expectativa de vida de los pacientes [1]. Sin embargo, el estudio de dichas alteraciones del sistema respiratorio, así como su posible relación con la actividad neuronal en enfermedades cardiovasculares ha sido pobremente estudiado, a pesar de su importante contribución a la fisiopatología de la enfermedad y su impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes [2]. Todas estas evidencias en conjunto nos han permitido darnos cuenta de que, para contribuir de forma significativa al mejoramiento de la calidad de vida de dichos pacientes (los cuales, según proyecciones de la Organización Mundial de la Salud, se duplicarán dentro de la próxima década), es necesaria la creación de soluciones innovadoras que aborden las enfermedades desde un punto de vista integral, dado que dichas patologías afectan múltiples sistemas del cuerpo y no a órganos aislados. Es por ello que creemos que hoy en día no se cuenta con buenas estrategias terapéuticas eficaces para el manejo de las enfermedades crónicas no transmisibles, y que este cambio de paradigma en el estudio de estas, nos permitirá hallar nuevas

estrategias más efectivas para mitigar la fisiopatología de dichas enfermedades, impactando de forma positiva a la calidad de vida de los pacientes que las padecen.

¿Cómo llegó el grupo a la formulación de este nuevo paradigma?

Comenzamos estudiando la fisiología de los quimiorreceptores, núcleos neuronales que tienen una importante función en la mantención de los niveles arteriales de oxígeno y CO₂ [3]. Posteriormente, contextualizamos la función de estos quimiorreceptores en patologías de alta prevalencia, como la insuficiencia cardíaca, en donde particularmente estudiamos comprendió las consecuencias del aumento en la actividad del sistema nervioso simpático [4]. De manera importante, la tasa de vida en pacientes que presentan un aumento en la actividad simpática es significativamente menor en estos pacientes. Más aún, existe una correlación positiva que muestra que mientras más activada esté el área simpática, más probabilidad de fallecer tiene el paciente. En paralelo, la mayoría de quienes sufren de patología cardíaca, tienen desórdenes del ritmo ventilatorio. De manera importante, estos desórdenes, que se repiten ciclicamente durante el día, se traducen en caídas del oxígeno arterial y aumentos del CO₂. Bajo este escenario, toda la red neuronal involucrada en el control cardiovascular y respiratorio se activa, por acción de los quimiorreceptores, aumentando el ritmo ventilatorio y la descarga de neuronas simpáticas. Esto en el largo plazo resulta perjudicial, ya que genera un círculo vicioso que perpetua la incidencia de desórdenes respiratorios y episodios arrítmicos, ambos empeorando la progresión de la enfermedad [1, 2].

En este aspecto, nuestra investigación ha demostrado que ratas con insuficiencia cardíaca exhiben una hiperactivación crónica del quimiorreflejo periférico, la cual se relaciona con la aparición de alteraciones de los patrones ventilatorios como apneas e hipopneas, así como con la activación crónica de núcleos neuronales del tronco encefálico relacionados con el control simpático hacia el corazón [4]. De hecho, la destrucción selectiva de dichos quimiorreceptores en este tipo de animales resultó en una mejora significativa en los patrones ventilatorios en reposo y una marcada disminución en la actividad de dichas neuronas pre-simpáticas, lo que produjo una restauración del control autonómico hacia el corazón y de la función cardiorrespiratoria, así como una dramática disminución en la tasa de mortalidad en dichos animales [4]. Esto último nos ha llevado como grupo de investigación a abordar la fisiopatología de las enfermedades desde un nuevo enfoque, abandonando la teoría “cardiocéntrica” de la insuficiencia cardíaca, adoptando una perspectiva integral en la que abordamos el modelo animal como un todo, y así identificar e intervenir aquellos mecanismos o estructuras más relevantes para la fisiopatología de la enfermedad, en lugar de enfocarse en mecanismos moleculares que ocurren de forma aislada dentro de un órgano en particular.

Por ende, actualmente nos interesamos a comprender cómo se entrelazan la función del cerebro con los procesos regulatorios

del corazón y las funciones ventilatorias de nuestro organismo, las que muchas veces, pueden causar complejos cuadros fisiopatológicos. Para ello, nos dedicamos a la identificación de los núcleos del cerebro relacionados con la mantención y progresión de patologías crónicas no transmisibles de alta prevalencia como la insuficiencia cardíaca, y estudiamos su verdadera contribución a la fisiopatología de dichas enfermedades, mediante la manipulación selectiva de dichos grupos neuronales con diversas herramientas, como la optogenética y la quimiogenética, con el fin de identificar nuevos mecanismos celulares y moleculares responsables de la fisiopatología de la enfermedad para así hallar nuevos blancos terapéuticos.

Quimiorreceptores centrales: más que sensores de CO₂.

Dada la alta prevalencia en Chile de insuficiencia cardíaca de gasto conservado (>50% entre los sujetos diagnosticados con insuficiencia cardíaca) [2], es que en los últimos años nos hemos enfocado en validar un modelo experimental que recapitule las características clínicas de esta patología, la cual actualmente no cuenta con un esquema terapéutico efectivo. De forma similar a lo observado en los otros modelos que habíamos utilizado previamente, los animales con insuficiencia cardíaca presentan disfunciones cardiorrespiratorias y una activación crónica del sistema nervioso simpático [5]. Sin embargo, es la activación crónica de los quimiorreflejos centrales (y no los periféricos) la que se relaciona con la fisiopatología de la enfermedad [5].

Los quimiorreceptores centrales son un grupo de neuronas ubicadas en el núcleo retrotrapezoide (RTN) que responden a aumentos del CO₂ sanguíneo (hipercapnia), aumentando la ventilación y la actividad simpática para mantener la homeostasis de los gases arteriales [2]. Dichas neuronas se encuentran anatómicamente relacionadas con las neuronas pre-simpáticas cardíacas, sin embargo, a la fecha no se ha descrito una relación funcional entre estos dos centros de control cardiovascular. Por lo tanto, hemos utilizado la optogenética para estudiar la contribución de los quimiorreceptores del RTN en la generación de desórdenes cardiorrespiratorios en este nuevo modelo, mediante la inyección estereotáxica de vectores virales específicos en este núcleo. Hallamos que la estimulación optogenética de dichos quimiorreceptores genera la aparición de desórdenes respiratorios en animales. Por ende, en experimentos posteriores, realizamos la destrucción selectiva de dichas neuronas mediante el uso de inyecciones estereotáxicas de inmunotoxinas, con el fin de estudiar la contribución del RTN en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Hallamos que esta estrategia, no solamente disminuyó la respuesta ventilatoria a la hipercapnia, sino que, sorprendentemente, normalizó los patrones ventilatorios en reposo, e incluso restauró el control simpático cardíaco. Esto

último sugiere al RTN como un interesante blanco a intervenir para el manejo de la insuficiencia cardíaca, sin embargo, es necesario conocer los mecanismos moleculares asociados a la hiperactivación de este núcleo, dado que la estrategia de destrucción selectiva carece de valor traslacional en el contexto clínico.

Astroцитos: nuevos actores en la respuesta quimiosensorial

Contrario a lo que esperábamos, la sobre-activación de los quimiorreceptores centrales en animales con insuficiencia cardíaca no se relacionó con aumento en la expresión de marcadores de activación neuronal a nivel del RTN. En paralelo, investigaciones realizadas por grupos internacionales con los que colaboramos, revelaron que son los astroцитos, y no las neuronas del RTN, quienes juegan un papel fundamental en la regulación de los niveles de CO₂, a través de la liberación de ATP, en animales sanos. Por lo tanto, evaluamos la biodisponibilidad de ATP en el RTN en animales con insuficiencia cardíaca y encontramos una disminución de éstos con respecto de animales sanos. Además, identificamos una disminución significativa del receptor P₂X₇ astroцитo-específica mediante RNAscope. Ambos resultados sugieren que los desórdenes cardiorrespiratorios en asociados a la hiper-activación de los quimiorreflejos centrales durante la insuficiencia cardíaca podrían estar relacionados con una disminución de la actividad de los astroцитos y la señalización purinérgica (i.e. ATP) vía el receptor P₂X₇. Para confirmar esta hipótesis, utilizamos dos aproximaciones experimentales: i) la quimiogenética para activar de forma selectiva y crónica los astroцитos del RTN mediante la inyección estereotáxica de vectores virales activados exclusivamente por drogas que no producen ninguna respuesta fisiológica en animales sanos; y ii) la sobre-expresión astroцитo-específica del receptor P₂X₇ a través de la inyección de vectores específicos. Tras la finalización de dichos experimentos, hallamos que tanto la activación quimiogenética de los astroцитos del RTN en respuesta a la droga, o la sobre-expresión de P₂X₇ en dichas células, no sólo aumentó los niveles de ATP en el RTN, sino que también restauró los patrones ventilatorios en reposo en ratas con insuficiencia cardíaca tras la administración de la droga, sugiriendo fuertemente que dichas entidades moleculares podrían ser nuevos blancos farmacológicos para el tratamiento de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Actualmente, nuestro grupo se encuentra trabajando en investigaciones cuyo objetivo es esclarecer el rol de los quimiorreceptores centrales en la fisiopatología de esta enfermedad, así como alternativas terapéuticas para intervenirlos con alto valor traslacional, con el fin de producir a través de sus investigaciones un impacto positivo en la población local y mundial.

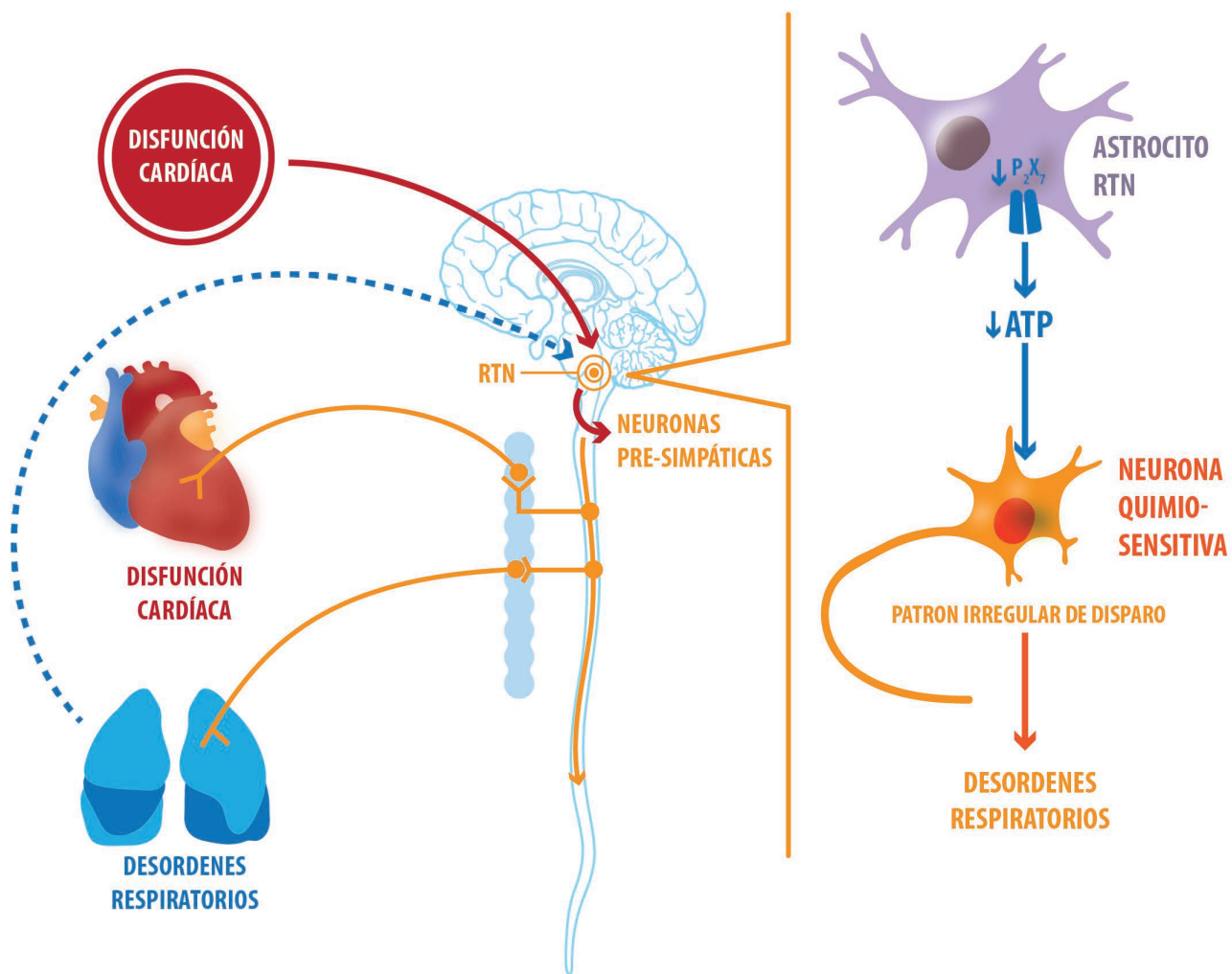


Figura 1. Rol de los quimiorreflejos centrales en la progresión de la insuficiencia cardíaca.

En la insuficiencia cardíaca, existe una activación crónica de los quimiorreflejos centrales, lo cual, a su vez, promueve la activación crónica de neuronas pre-simpáticas del tronco encefálico, produciendo desórdenes ventilatorios y deterioro de la función cardíaca mediante la inducción de eventos arrítmicos e hipertrofia cardíaca. A su vez, la aparición de desórdenes ventilatorios derivados de la activación de los quimiorreceptores ubicados en el núcleo retrotrapezoide (RTN) genera episodios de hipoxia e hipercapnia que aumenta la activación de dichos quimiorreceptores, estableciendo un círculo vicioso de activación crónica del sistema nervioso simpático, agravando la progresión de la enfermedad. A su vez, hemos demostrado que dichos desórdenes se encuentran altamente relacionados con una disminución en los niveles de ATP biodisponibles en el RTN y con una disminución astrocito-específica de los receptores/canales P_2X_7 , lo que produce irregularidades en el patrón normal de disparo de las neuronas quimiosensitivas del RTN, promoviendo la aparición de desórdenes ventilatorios.





Macroalgas Subantártica y Antárticas: Organismos claves a nivel social, ecosistémico y molecular

Dr. Andrés Mansilla

La ecorregión subantártica de Magallanes y la Antártica son dos de los 24 ecosistemas silvestres de mayor impacto antrópico. Procesos geológicos únicos han tenido lugar en estas regiones antes y durante la formación del Paso Drake y el aislamiento del continente antártico. La composición y distribución de paisajes recientes y su biota, son consecuencia de los diferentes gradientes climáticos generados por estos eventos. Además, las elevadas latitudes de estas regiones en el hemisferio sur, brindan un escenario ambientalmente más sensible cuando ocurren las transiciones de “Greenhouse” a “Icehouse” debido a cambios globales. En la ecorregión Subantártica de Magallanes (-49 – -56 ° S), los ecosistemas marinos costeros se caracterizan por tener condiciones ambientales únicas y las siguientes peculiaridades ecológicas: (1) gradientes oceanográficos como la circulación de corrientes, masas de agua, exposición a las olas, temperatura y salinidad; (2) presencia de glaciares costeros y vientos fuertes predominantemente en dirección oeste-este y gradiente de lluvia oeste-este; (3) presencia de cuerpos de agua dulce con descarga costera; (4) diferentes tipos de sustrato y una abrupta geomorfología de canales en toda la región y (5) variaciones estacionales de temperatura, fotoperíodo y radiación solar. Además, la influencia de los océanos Pacífico y Atlántico en la ecorregión subantártica de Magallanes, genera una elevada heterogeneidad ambiental debido a la presencia de numerosos fiordos, canales y bahías, generados por eventos post-glaciales del Último Máximo Glacial alrededor de 19,000–23,000 años atrás. Esta alta y compleja heterogeneidad ambiental permite la ocurrencia de una flora bentónica marina rica y única con un alto grado de endemismo (Mansilla et al. 2013).

Para la costa de Chile se han reportado 488 especies de algas marinas (Ramírez & Santelices 1991) y sorprendentemente, se han registrado 395 especies para la ecorregión subantártica de Magallanes. Esta región muestra la mayor riqueza de especies en la costa del Pacífico de América del Sur. Esta gran diversidad de algas marinas parece inusual teniendo en cuenta el clima de la región que estuvo casi completamente cubierta de hielo durante el último máximo glacial. Además, la ecorregión subantártica magallánica tiene un endemismo del 50,6% de las algas marinas. En este sentido, el alto grado de endemismo y diversidad de algas marinas en esta región confirman su condición de “Laboratorios Naturales” únicos debido a características

ecológicas y ambientales singulares y reconocido por UNESCO al declarar la parte más meridional de esta región (alrededor del 60%) como Reserva de la Biosfera del Cabo de Hornos. Asentamientos humanos más antiguos del Continente Americano con data de 14.600 años efectuaban la extracción de macroalgas (*Gigartina* sp., *Porphyra* sp., *Macrocystis pyrifera*, *Durvillaea antarctica*, *Mazzaella* sp. y *Sarcothalia*) probablemente en sincronía con sus ciclos estacionales. Los pueblos originarios como los kawésqar y yagán de hábitos principalmente caboeros, basaban su alimentación fundamentalmente de especies marinas y en la actualidad, las actividades de estos grupos humanos en la Provincia Antártica Chilena aún se desarrollan ligadas al mar. Esto muestra el gran impacto y utilidad que presentan las macroalgas para la idiosincrasia de los pueblos originarios y de la población actual (Ojeda et al. 2018).

La concentración de proteínas en macroalgas varía entre 5% y 47% en peso seco, y depende de la especie, el tiempo y la ubicación geográfica. Las proteínas de macroalgas son una importante fuente de aminoácidos, especialmente glicina, alanina, arginina, prolina, glutámico y ácido aspártico, y los aminoácidos esenciales representan casi la mitad de los aminoácidos reales. Los niveles más altos de proteína se registran en las algas rojas, incluidas *Palmaria palmata* (35%), *Porphyra tenera* (47%) y *Kappaphycus alvarezii* (62.3%). Las proteínas derivadas de macroalgas pueden usarse para la generación de péptidos o criptidos bioactivos. Estos péptidos pueden tener propiedades relacionadas o aumentadas en comparación con la molécula “original” o poseer efectos biológicos completamente no relacionados, lo que aumenta la variedad de funciones biológicas que pueden asociarse a una proteína (o gen) dada. Los péptidos o criptidos bioactivos son secuencias de 2 a 20 aminoácidos de longitud, que se liberan de la proteína original después de ser hidrolizadas con enzimas o ácidos, fermentación con bacterias del ácido láctico, tratamiento térmico, tratamiento de alta presión o digestión gastrointestinal. Pueden ejercer una cascada de efectos beneficiosos para la salud del consumidor que van más allá de la nutrición humana básica si se consumen en cantidades suficientes. Pueden tener beneficios para la salud del corazón y antimicrobianos, antioxidantes, antiinflamatorios, antiateroscleróticos, propiedades opioides, antiobesidad y antidiabéticas, así como propiedades beneficiosas para la salud ósea. Además, los péptidos pueden desempeñar un papel en la prevención de enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y otras mediante la regulación de enzimas como la prolil endopeptidasa (PEP EC 3.4.21.26) y la acetilcolinesterasa (AChE EC 3.1.1.7), pero solo si pueden llegar al sitio objetivo y atravesar la barrera hematoencefálica intacta (Tiwari & Troy 2015).

Los organismos marinos como las macroalgas poseen propiedades únicas debido a la necesidad de adaptarse a condiciones ambientales extremas, como altas y bajas temperaturas, agua

alcalina y ácida, alto estrés osmótico, alta presión y sustrato limitado en aguas profundas. Los datos genómicos han permitido la identificación de variantes genéticas (Bustamante et al. 2019) asociadas con adaptaciones y rasgos ventajosos como el crecimiento, la salud y la resistencia a enfermedades en especies con potencial interés comercial. Por ejemplo, se han identificado genes candidatos que pueden usarse para la cría selectiva en la ostra del Pacífico y el mejillón mediterráneo. También se ha encontrado una mutación en un gen que controla la edad de maduración en el salmón del Atlántico, cuya información puede ser de gran valor comercial ya que el gen se puede utilizar para seleccionar la cría y obtener un mayor crecimiento en cautiverio. Otra aplicación interesante de los enfoques genómicos, incluye la búsqueda de compuestos bioactivos (Ribeiro et al. 2017). Estudios que incluyeron el análisis de todo el genoma de especies marinas han llevado al descubrimiento de una amplia gama de metabolitos activos y enzimas de considerable interés

para la industria alimentaria, agrícola, acuícola y farmacéutica. La exploración genómica (o también llamada Genome Mining) implica la identificación de grupos de genes biosintéticos de productos naturales previamente no caracterizados para comprender su base molecular, biosintética y funcional.

Conclusión

La privilegiada y estratégica posición geográfica de la ecorregión Subantártica de Magallanes y del continente antártico, permite la presencia de una diversidad de macroalgas únicas en el mundo. Estas macroalgas, que han sido utilizada por antiguos grupos humanos en su dieta y forman parte de la idiosincrasia de la población actual, presentan adaptaciones evolutivas a estos ambientes extremos mediante la regulación y expresión de genes responsables de la generación de compuestos químicos. La identificación de estos genes responsables a través del secuenciamiento de genomas y la evaluación y aprovechamiento de estos metabolitos es aún un gran desafío para la biomedicina.

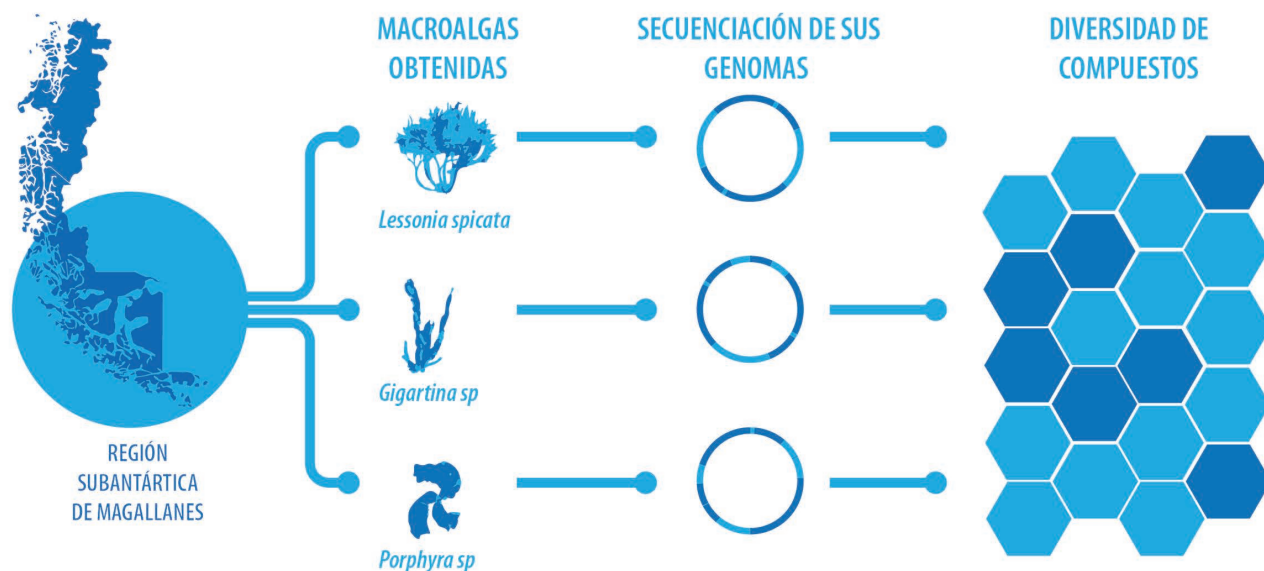


Figura 1. Macroalgas.

Macroalgas obtenidas de la Región Subantártica de Magallanes, que mediante el secuenciamiento de sus genomas permite identificar genes responsables para la obtención de una gama de metabolitos activos y enzimas de posible interés biotecnológico y biomédico.



Menopausia y Envejecimiento: Oportunidad de Intervención

Dra. Paulina Villaseca Délano

El año 1821, el médico francés Charles Pierre Louis de Gardanne acuñó el término MENOPAUSIA para definir el final de la vida reproductiva de la mujer expresado por el cese de las menstruaciones; así como la menarquia corresponde a la primera menstruación de la vida, la menopausia corresponde a la última. A partir de este hito se inicia la vida postmenopáusica. De Gardanne publica el texto *DE LA MÉNOPAUSE, OU DE L'ÂGE CRITIQUE DES FEMMES*, tratado de 485 páginas en que define y describe la menopausia y sus efectos sobre aspectos físicos y anímicos de la mujer, y sobre “las enfermedades que se producen comúnmente en esta edad crítica” (1). Posteriormente, otros autores del siglo XIX también describen la menopausia -en el marco de vida de la mujer-, como un hito determinante de problemas de salud futura.

Cerca de 200 años después, en el año 1984 la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Menopausia acordaron instaurar el día 18 de octubre como Día Mundial de la Menopausia, con la intención de crear conciencia sobre este evento fisiológico común a todas las mujeres; esto, debido a que el cese de la función ovárica marca no sólo el final de la vida fértil, sino también cambios trascendentes para la salud inmediata y futura de la mujer, asociados a la falta de síntesis de estrógenos desde los ovarios.

En lo inmediato, en más de la mitad de las mujeres ocurre una gran diversidad de síntomas relacionados con la falta estrogénica, empobreciendo su calidad de vida según la intensidad de éstos: bochornos día y noche, sudoración nocturna, insomnio, cambios del ánimo, disminución de la energía vital, falta de concentración, dolores articulares, y otros. Los síntomas climatéricos son un fenómeno multidimensional, reflejo de la combinación de bases genéticas, del estilo de vida de la persona (hábito alimentario, práctica de ejercicio) y de influencias culturales; por otro lado, lo invasivo de estos síntomas depende de la percepción y expectativas individuales (2).

A mediano plazo se aprecian signos de atrofia de los tejidos uroginecológicos que producen molestias ginecológicas y urinarias, progresivas en el tiempo, y que afectan la intimidad sexual, conformando el Síndrome Uroginecológico de la Postmenopausia.

Todos estos problemas, inmediatos y mediatos, son manejables con el apoyo terapéutico adecuado en un enfoque integral de salud.

En los aspectos de salud futura, existe morbilidad asociada a la menopausia: enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, deterioro cognitivo y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, osteoporosis y fracturas por fragilidad ósea, entre otros. Considerando el cambio en la estructura poblacio-

nal hacia países envejecidos, estos aspectos de salud se hacen epidemiológicamente muy importantes, creando una carga de morbilidad creciente. La clásica estructura piramidal de población (Figura 1 A) se ha modificado debido a la disminución de las tasas de fecundidad y de mortalidad, hacia una base menos amplia con un aumento de la población de personas jóvenes y de la mediana edad. En Chile actual -2019-, existe una predominancia de adultos jóvenes (20–39 años) y de sujetos en la mediana edad (40–59 años) (Fig 1 B), dominando las mujeres (3). La edad normal de ocurrencia de la menopausia es entre los 45 y 55 años, de manera que hoy una proporción importante de mujeres se encuentra en la edad de la menopausia.

En la Figura 2 se observa la proyección del envejecimiento poblacional en España, en que el grupo de edad de 50 - 54 años sería el más numeroso en 10 años más (2029), y el grupo entre 85 - 89 años sería el más numeroso en apenas 35 años más, con la gran carga de morbilidad que eso puede significar.

La enfermedad cardiovascular (infartos al miocardio, accidentes vasculares cerebrales) es la principal causa de muerte de la mujer mayor de 50 años en Chile. Los estrógenos tienen un rol fisiológico en la síntesis de lípidos hepáticos, en la adiposidad visceral, en la modulación de la presión arterial con acción directa en el sistema renina-angiotensina y en la síntesis de óxido nítrico y endotelina-1 en la pared vascular, favorecen un buen funcionamiento del endotelio y tienen efecto antioxidante y antiinflamatorio en la pared vascular. La deficiencia de estrógenos consecuente a la menopausia, modifica los factores de riesgo cardiovascular: presión arterial, lípidos circulantes, metabolismo, y otros, hacia un empeoramiento de todos ellos. Más aún, el estudio de factores de riesgo cardiovascular en latinoamericanas (estudio CARMELA) y la última Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017, revelan que éstos son altamente prevalentes y están presentes a edades más tempranas que las esperables.

En cuanto al desarrollo de enfermedad de Alzheimer, el estradiol tiene un rol protector de la ocurrencia de las lesiones neuropatológicas presentes en esta enfermedad: las placas de amiloide y los ovillos neurofibrilares. En el metabolismo del péptido Aβ que conforma las placas de amiloide a partir de la proteína precursora de amiloide (APP), el estradiol inhibe la enzima β-secretasa1 involucrada en la producción del péptido Aβ, y estimula la enzima α-secretasa involucrada en la destrucción de este péptido, evitando la formación de placas (Figura 3). Por otro lado, la estructura de los microtúbulos de comunicación intraneuronal (por donde se desplazan los neurotransmisores hacia la superficie sináptica), es estabilizada por la presencia de proteína Tau en su estructura. La ocurrencia de hiperfosforilación de esta proteína hace que ésta se disocie de los túbulos agregándose en ovillos, y esto lleva a que los microtúbulos pierdan su estructura y función. Estradiol tiene un rol inhibiendo la fosforilación de Tau.

Relativo a salud ósea, los estrógenos tienen un rol fisiológico en la mantención de una arquitectura ósea fuerte, permitiendo un

equilibrio en la remodelación ósea: favorecen la formación ósea e inhiben la resorción ósea. Las fracturas por fragilidad ósea u osteoporóticas son un importante causal de pérdida de la autonomía y de grave compromiso de la calidad de vida.

El avance hacia una población envejecida en Latinoamérica tiene el agravante de un acceso desigual a medidas preventivas eficaces de salud. Además, los sistemas de protección social son débiles o inexistentes para quienes son afectados por las consecuencias eventualmente nocivas del envejecimiento. Hay que considerar además que la población es hoy más exigente de vivir con buena calidad de vida y en una sociedad inclusiva aún en la vejez o enfermedad.

Para un envejecimiento activo, en que se optimizan las oportunidades de salud, participación y seguridad a fin de mejorar la calidad de vida de las personas a medida que envejecen (OMS), es necesario implementar programas sociales y de salud que se adapten a los nuevos requerimientos que plantea una población envejecida, y es fundamental el desarrollo de iniciativas de investigación traslacional: científica y clínica.

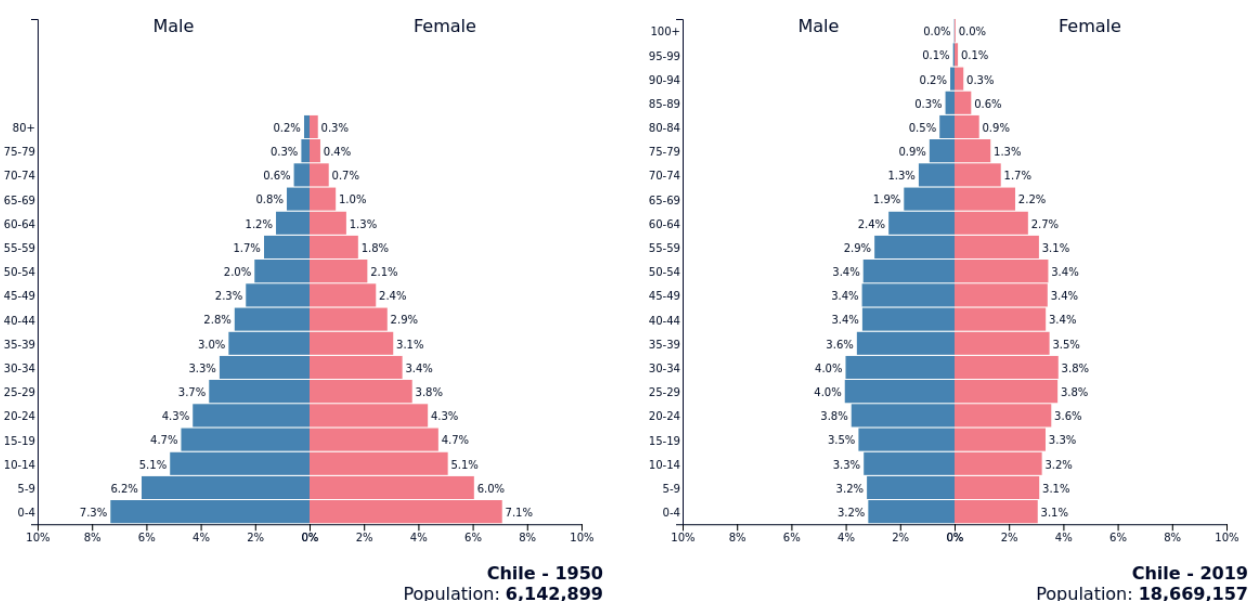


Figura 1. Estructura piramidal de la población chilena. A) Población chilena de 1950. b) Población chilena de 2019

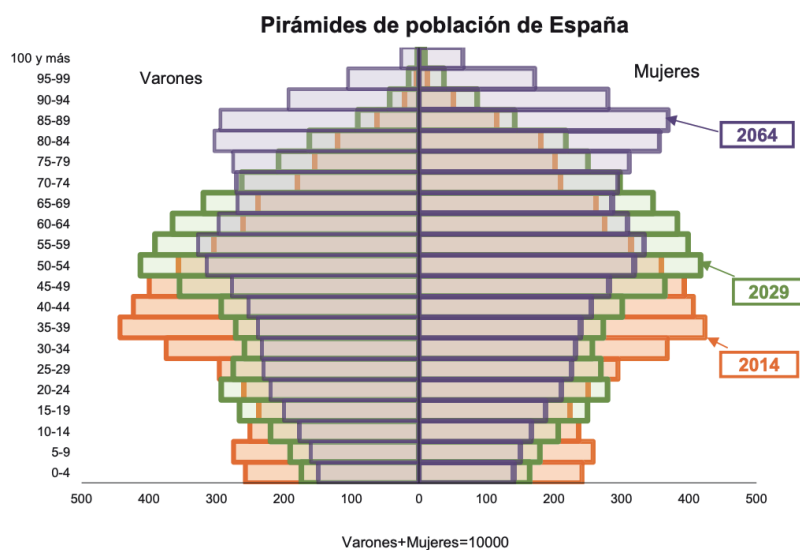


Figura 2. Proyección del envejecimiento poblacional español a 2029 y 2064.

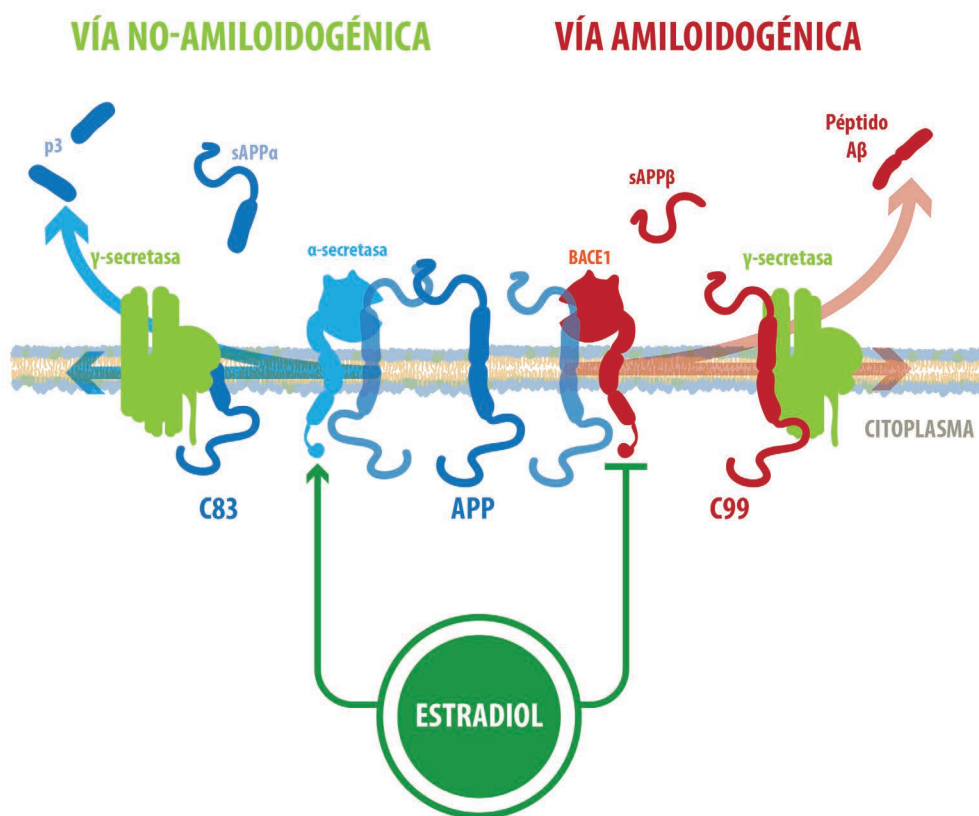


Figura 3. Rol del estrógeno en la regulación del procesamiento del péptido Aβ.





Contribución de la proteína tau y la disfunción mitocondrial al deterioro cognitivo presente en el envejecimiento.

Dr. Rodrigo A. Quintanilla G.

El envejecimiento es un proceso dinámico e irreversible que afecta a toda la población mundial. Durante esta etapa ocurren diferentes cambios en el cuerpo humano, siendo uno de los más relevantes la progresiva pérdida de las capacidades cognitivas y de la memoria. Diversos estudios indican que estos cambios son producidos por una pérdida en la comunicación neuronal, la cual es llevada a cabo mediante la función sináptica. Diversos factores contribuyen al mantenimiento de una adecuada sinapsis, sin embargo uno de los más importantes es la función mitocondrial. La mitocondria es un organelo altamente especializado que regula la respuesta antioxidante, participa en la regulación del calcio, y genera energía celular. Importantemente, estos tres procesos están completamente vinculados con la sinapsis, siendo estos finalmente importantes de mantener una adecuada comunicación neuronal. Es por esto que el estudio de los mecanismos que modifiquen la función mitocondrial en el cerebro durante el envejecimiento es de vital importancia para poder mitigar las fallas cognitivas producidas durante esta etapa de nuestra vida.

2. Papel de la proteína tau en la disfunción mitocondrial presente en enfermedades neurodegenerativas.

Tau es una proteína accesoria de los microtubulos que participa en distintos procesos en las células neuronales [1]. Tau participa en la estabilización de las estructuras microtubulares, desarrollo neuronal, transporte axonal, y es un elemento central en la patogénesis de diversas enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA) [1]. Es en estas enfermedades, tau sufre importantes modificaciones patológicas que contribuyen a la formación de estructuras intraneuronales como los ovillos neurofibrilares (NFTs), los cuales son depósitos característicos de la proteína tau que se encuentran en los cerebros de pacientes con EA [1]. Importantemente, en una etapa temprana tau puede ser modificada anómalamente y diversos estudios sugieren que estas modificaciones serían responsables de los primeros rasgos de fallas cognitivas presentes en los pacientes con EA [1]. Importantemente, investigaciones de nuestro grupo identificaron que modificaciones patológicas de la proteína tau pueden afectar la función mitocondrial en el cerebro [2, 3]. Por ejemplo, la presencia de la proteína tau clivada por caspasa 3 y anormalmente fosforilada en residuos encontrados en los ovillos neurofibrilares (PHF-1), afecta la viabilidad mitocondrial, redu-

ciendo el potencial de membrana mitocondrial y generando un alto daño oxidativo [2]. Estudios posteriores demostraron que la presencia de tau clivada por caspasa 3 induce fragmentación mitocondrial, debido a la desregulación del ciclo de fisión/fusión mitocondrial, evento que es vital para la función neuronal y la sinapsis [3]. Por lo tanto, es posible que las modificaciones patológicas en tau puedan afectar a la función mitocondrial, el cual es un elemento fundamental en la comunicación neuronal [2, 3].

3. Papel de la proteína tau en la regulación de la función mitocondrial durante el envejecimiento.

Importante evidencia sugiere que la disminución en la expresión de la proteína tau es un factor neuroprotectivo [4]. Por ejemplo, estudios en modelos genéticos de ratón para el estudio de la EA han mostrado que la disminución de tau previene los efectos neurotóxicos inducidos por el péptido A β , el cual es generado por el procesamiento incompleto de la proteína APP y que es un importante factor neuropatológico en la EA [5]. En este contexto, nuestro grupo ha estudiado los eventos neuroprotectivos relacionados con la función mitocondrial y la falla cognitiva en el hipocampo de un modelo animal genético en donde se suprime la expresión de la proteína tau [4]. Nuestros estudios indicaron que la no expresión de tau mejora ostensiblemente la función mitocondrial en el hipocampo [4]. Estos eventos se traducen en una mejora de la regulación del proceso de dinámica mitocondrial, disminución de el daño oxidativo, y aumento en la producción de energía en forma de ATP comparado con animales que expresaron niveles normales de tau [4]. Importantemente, la disminución en la expresión de tau reduce significativamente los niveles hipocámpales de la proteína Cyclofilina D (CypD), la cual contribuye a la activación del poro de transición mitocondrial (mPTP), una estructura responsable de gran parte del estrés mitocondrial y que juega un papel importante en el proceso de apoptosis [6]. Interesantemente, estas mejoras en la función mitocondrial se tradujeron en un aumento de las capacidades cognitivas de los animales, tales como memoria de reconocimiento, comportamiento social, y capacidad de atención en animales que no expresaban la proteína tau [4]. Estos estudios sugieren un papel relevante de la proteína tau en la regulación de la función mitocondrial en el hipocampo.

Finalmente, estas diferencias relacionadas con una mejor función mitocondrial y mejorada capacidad cognitiva generadas por la ausencia de la proteína tau fueron evidenciadas en animales envejecidos (18 meses), indicando que la presencia de esta proteína es relevante para la mantención de una adecuada función mitocondrial durante el envejecimiento. Claramente, estos hallazgos son muy relevantes en el contexto del envejecimiento fisiológico y también podrían aportar conocimiento al estudio de los mecanismos que producen las enfermedades neurodegenerativas como la EA. La modificación de la función mitocondrial mediante la activación del mPTP inducido por tau, podría

ser responsable de las deficiencias cognitivas y neurológicas presentes en la EA y podrían representar un punto de diagnóstico e intervención temprana importante para reducir el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la EA (ver Figura 1).

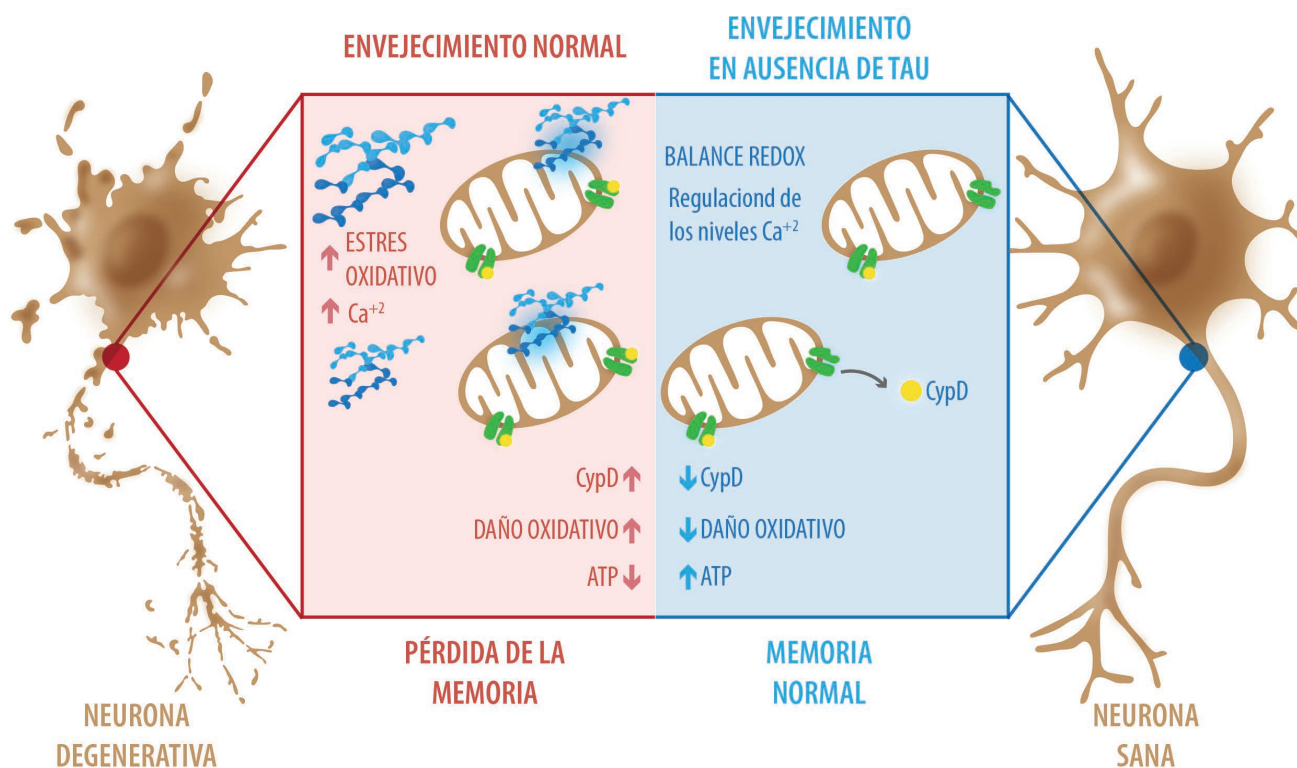


Figura 1. Contribución de la proteína tau al deterioro cognitivo presente durante el envejecimiento. Durante el envejecimiento se produce una disminución significativa y gradual de las capacidades cognitivas y de memoria cuya reducción estaría vinculada con un mal funcionamiento de la bioenergética mitocondrial. Procesos como la generación de especies radicalarias del oxígeno (ROS), aumento de la concentración de calcio (Ca²⁺), y disminución de la producción de energía (ATP) contribuirían a la disfunción neuronal y posteriormente a la falla sináptica. Estas anomalías en la función mitocondrial promovidas por la proteína tau están relacionadas con la activación del poro de transición mitocondrial (mPTP), el cual es mayormente activado por un aumento en los niveles de la proteína ciclofilina D (CypD). Interesantemente, nuestros estudios muestran que la ausencia de la proteína tau reduce los niveles de CypD lo que se traduce en una menor activación del mPTP y la posterior mejora en la salud mitocondrial reduciendo la producción de ROS, Ca²⁺, y aumentando la producción de ATP. Todos estos efectos tienen como consecuencia el aumento en las capacidades cognitivas generado por un aumento en la viabilidad y la comunicación neuronal.



Receptores nucleares y neurodegeneración: Rol de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas

Dr. Juan M. Zolezzi

En esta breve revisión se abordarán los aspectos principales de la enfermedad de Alzheimer, como modelo de enfermedad crónico degenerativa que afecta a la población adulta mayor, y del rol potencial que pueden jugar los receptores nucleares, específicamente los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs), tanto en la prevención como en el control de la progresión de ésta patología.

Enfermedad de Alzheimer

Más de cien años han pasado desde que la enfermedad de Alzheimer (EA) fue descrita por primera vez. Hoy, la EA constituye la principal causa de demencia a nivel mundial y, de acuerdo a lo informado por la Alzheimer's Disease International, los costos asociados a esta enfermedad ascienden a más de 8 billones de dólares. Lamentablemente, considerando el continuo envejecimiento de la población mundial se espera que la proporción de individuos afectados por la EA aumenten y con ello no sólo los costos económicos sino que también sociales. La EA se considera una seria preocupación en salud pública y requiere de nuestros mayores esfuerzos a fin de poder identificar posibles mecanismos que nos permitan controlar el devenir de esta patología.

Desde el punto de vista clínico, la EA se puede presentar como un cuadro con un alto componente genético, denominado familiar alzheimer's disease (FAD) o EA de aparición temprana (Early Onset Alzheimer's Disease; EOAD) el cual ocurre antes de los 50 años. Por otro lado, existe también la EA esporádica o de aparición tardía (Late Onset AD; LOAD) cuya verificación no responde a algún componente claramente definido y se presenta posterior a los 60 años de edad. Desafortunadamente, sólo un porcentaje muy reducido de casos, bajo el 4%, responde al tipo EOAD. Es así que para la gran mayoría de casos no existe una causa etiológica definida, haciendo altamente complejo poder identificar y diseñar estrategias de manejo de la EA que sean realmente efectivas.

Ahora bien, independiente de la edad de presentación, la EA es reconocida por cursar con un deterioro cognitivo importante, caracterizado principalmente por la pérdida de memoria al punto en que la persona se transforma en un ser absolutamente dependiente del cuidado de un tercero. Es importante destacar que si bien la pérdida de memoria es el elemento característico de la EA, antes de que esta ocurra, se han reportado alteraciones

en el estado de ánimo, perturbaciones del sueño y cambios en el comportamiento de los pacientes. Dado lo sutil de estas alteraciones iniciales, las cuales pasan normalmente desapercibidas, y la imposibilidad de definir un agente causal de la enfermedad, el diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad ha resultado altamente complejo.

Desde el punto de vista molecular, la EA es reconocida por presentar dos alteraciones moleculares bien definidas, las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares. Las placas amiloides están constituidas principalmente por el péptido beta amiloide (Aβ), mientras que los ovillos neurofibrilares (NFT) están constituidos por agregados de proteína tau hiperfosforilada. Si bien, estas alteraciones, se consideran a la base del proceso neurodegenerativo que se desarrolla durante la EA, existen características adicionales que pueden tanto favorecer como acelerar la progresión de la enfermedad. Incremento del estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, neuroinflamación, daño vascular, son parte de un cuadro altamente complejo que conlleva finalmente a la muerte neuronal y a la afectación de los circuitos neuronales necesarios para el desarrollo de los procesos de aprendizaje y memoria.

A pesar de que durante las últimas décadas, nuestro conocimiento respecto de las bases moleculares de la EA han aumentado significativamente, los avances en términos de alternativas terapéuticas disponibles para hacer frente a esta enfermedad no han dado los resultados esperados. Sin más, los últimos estudios clínicos realizados con anticuerpos anti-Aβ han fracasado, obligando a los investigadores a replantearse la forma en que estamos enfrentando la EA.

Receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) y EA

Los receptores nucleares (NR) corresponden a una superfamilia de receptores activados por ligando que actúan como sensores del medio extra e intracelular. De manera relevante, la actividad de los NR ha sido relacionada con una serie de procesos fisiológicos de gran relevancia incluyendo el metabolismo energético, embriogénesis, reproducción, metabolismo de lípidos, respuesta inmune, inflamación, entre otras. Los NR pueden ser subdivididos en dos grupos mayores denominados tipo I y II, dependiendo de la necesidad de formar heterodímeros con el receptor X retinoide (RXR). Es así, que los NR tipo II forman heterodímeros obligados con el RXR para su funcionamiento. En este sentido, los PPARs son NR tipo II, descritos en la década de los 90. A la fecha 3 isoformas han sido descritas (α , β/γ , ϵ) las cuales se expresan constitutivamente en el sistema nervioso central. Entre los ligandos capaces de activar a los PPARs se describen distintos ácidos grasos, antiinflamatorios no esteroideos, tiazolidinedionas (glitazonas) y fibratos, entre otros.

Entre las moléculas en grado de activar los PPARs, resulta relevante señalar a las glitazonas (rosiglitazona, pioglitazona, ciglitazona, etc.) debido al importante efecto hipoglicemiante que exhiben, siendo latamente estudiadas en esta dimensión y

demonstrando ser altamente eficaces en esta tarea. Por otro lado, varios estudios han demostrado que la administración de distintos agonistas PPARs es capaz de recuperar la funcionalidad de los circuitos neuronales alterados durante el proceso neurodegenerativo asociado a la EA. De hecho, estudios conducidos en nuestros laboratorios han evidenciado que la administración de agonistas PPAR γ y PPAR β disminuyen los niveles de A β , previenen la pérdida de proteínas sinápticas, controlan la generación de radicales libres y mejoran la performance cognitiva en distintos modelos de la EA. De igual forma, hemos podido establecer que estos agonistas son capaces de modular los procesos de dinámica mitocondrial, necesaria para asegurar tanto el correcto funcionamiento de las mitocondrias como el reciclaje de aquellas cuyo daño las haga irreparables. Por último, estos agonistas poseen una significativa actividad antiinflamatoria, lo que redundo en prevenir la exposición crónica de las células cerebrales a las distintas moléculas proinflamatorias que se generan durante el proceso neurodegenerativo.

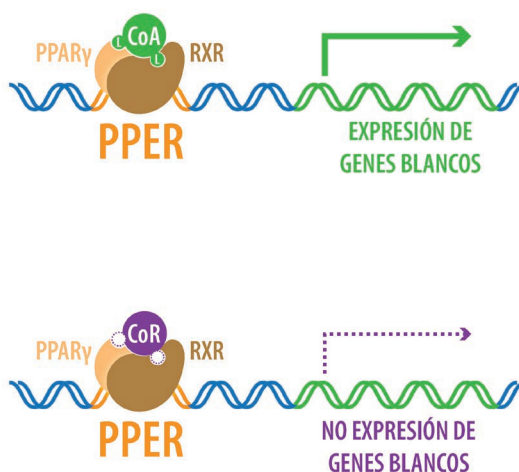
Lamentablemente, y tal como se ha mencionado en los párrafos precedentes, los PPARs juegan un rol determinante en varios procesos fisiológicos, razón por la cual su activación puede llevar a la alteración de estas funciones causando más daño que beneficio. Es así que el uso de las glitazonas ha sido restringido dado que son capaces de aumentar el riesgo de afecciones cardiovasculares así como de relacionarse con el desarrollo de procesos tumorogénicos. Sin embargo, no todo está perdido ya que una nueva familia de agonistas PPAR se están estudiando. Los denominados moduladores selectivos de PPARs (SPARMs) ofrecen una alternativa farmacológica importante, toda vez que son capaces de inducir una activación más controlada de los PPARs evitando desencadenar toda la cascada de efectos inducidas por los agonistas completos. En términos prácticos, los SPARMs ofrecerían una activación óptima sin los efectos adversos observados para sus parientes. En este sentido, uno de nuestros últimos estudios evaluó precisamente las potencialidades de un SPARM en un modelo in vitro de la EA evidenciándose una mejora en la salud neuronal e integridad mitocondrial

en presencia de A β , sugiriendo que efectivamente este tipo de compuestos podrían ser una alternativa interesante evaluar en el contexto de la farmacología de la EA.

Agonistas PPAR en el contexto sub-Antártico y Antártico

Aún cuando los datos parecen indicar que los agonistas de los PPARs pueden jugar un rol relevante en el control del proceso neurodegenerativo, uno de los retos importantes que debemos enfrentar es la identificación tanto de nuevas moléculas como de las fuentes de éstas. En este sentido, es ampliamente sabido que las condiciones extremas son capaces de inducir adaptaciones en los organismos y que éstas, muchas veces, pueden implicar un importante avance tecnológico o biotecnológico cuando encontramos el cómo explotarlas. En esta línea, la región de Magallanes y de la Antártica Chilena, ofrece oportunidades únicas para la identificación de estas “nuevas” moléculas, toda vez que las especies vegetales y animales que crecen en estas latitudes han sido capaces de adaptarse a un medio ambiente extremo, altamente exigente, que ha obligado al desarrollo de mecanismos moleculares de adaptación que ciertamente cruzan varios de los procesos señalados como parte de la actividad de los PPARs. Esto último sugiere que más de alguna de las especies presentes en la región puede contar con concentraciones significativas de moléculas capaces de activar los PPARs. Como ejemplo, carotenoides, fucanos, flavonas, terpenos, alcaloides, polifenoles, entre otros, son capaces de inducir activación de los PPARs; y estas moléculas se han encontrado presentes en las distintas especies vegetales (especialmente marinas) presentes en la región de Magallanes.

¿Las especies presentes en esta particular Región, tendrán concentraciones mayores de moléculas capaces de activar los PPARs?, ¿Las especies de algas que crecen en la Región, contarán con moléculas capaces de actuar como SPARMs? Estas son algunas de las preguntas que pretendemos responder trabajando directamente en la Región, en un esfuerzo mancomunado con los investigadores que llevan años de experiencia trabajando en las zonas sub-Antártica y Antártica.





Full agonist

High specificity and maximal activation of genes

PPAR α activators (Fibrates)

- Lipid β -oxidation and ketogenesis
- Increased plasma HDL
- Decrease plasma triglycerides

Side effects:

- Increased cardiovascular, renal, liver dysfunction and rhabdomyolysis risk.

PPAR γ activators (TZDs)

- Adipocyte differentiation
- Improves insulin signalling and sensitivity
- Regulates the glucose metabolism

Side effects:

- Risk of cardiovascular events, peripheral and macular oedema, loss of bone mass.

Neurodegenerative and neuroinflammatory

- Protection against oxidative stress.
- Anti-inflammatory effects.
- Mitochondrial stabilization.

Single SPPARMs

- Generally greater specificity and affinity.
- Selective modulation and expression of beneficial genes.
- May include some dual agonists.
- Ideally lower doses.
- No known side-effects.

Dual and pan-agonist

- Lower specificity.
- Broad spectrum of PPAR activation.
- Some have activators like SPPARM.
- Some only partial actions of genes.
- Few or no side-effects.

Neurodegenerative and neuroinflammatory

- Few studies.
- Predicted beneficial effects similar to full agonists.





Tendencias regionales del consumo de alcohol en adolescencia: modelado preclínico en laboratorio y prevención mediante intervenciones basadas en normas sociales

Ricardo Marcos Pautassi

Introducción

En esta revisión resumiremos información sobre la epidemiología del consumo de alcohol en adolescente y adultos jóvenes del cono sur de América Latina. Una vez establecida la relevancia de dicho consumo y particularmente de ciertos patrones de ingesta, como el denominado episódico intensivo o “binge”, describiremos modelos pre-clínicos diseñados para analizar esos fenómenos en laboratorio. Finalmente, describiremos un programa de intervención, dirigido a aminorar las conductas de consumo de alcohol en adolescentes, basado en un modelo teórico de normas sociales.

Sección 1: ¿Que sabemos del consumo de alcohol en adolescentes y adultos jóvenes en la región de las Américas?

Hacia fines del siglo XX, y durante gran parte de la primera década del SXXI, los trabajos epidemiológicos sobre consumo de alcohol en la región sur de América se focalizaban en variables tales como la cantidad de alcohol consumida per cápita en cada país, o la morbilidad asociada al consumo crónico de la sustancia. Estos trabajos arrojaron información valiosa, por ejemplo, un trabajo de OPS de 2012 indicó que Chile ostentaba el mayor consumo per cápita de alcohol de la región (10.3 litros), muy superior a la media de 8.3 litros. La relevancia de estos trabajos para entender particularidades del consumo en grupos particulares, como adolescentes o mujeres, era sin embargo menor.

Los estudios más recientes sobre este tema se focalizan en medidas tales como el consumo episódico elevado, que implica consumir 4-5 tragos de alcohol (para hombres y mujeres, respectivamente) en una misma ocasión de consumo. Un trago o unidad estándar de alcohol es la cantidad (usualmente 14 g de alcohol) que se encuentra en una lata de cerveza de 330 ml o en un vaso vino o en una medida de bebida destilada. Cuando el consumo episódico elevado de da en ≤ 2 horas se denomina consumo episódico intensivo, también conocido como binge o atracón en la literatura anglosajona e ibérica, respectivamente. Este tipo de consumo aumenta significativamente las probabili-

dades de exhibir consecuencias negativas asociadas al consumo (accidentes de tránsito, peleas, conducta sexual no planificada o deseada, etc) y también aumenta las posibilidades de desarrollar abuso y dependencia al alcohol más tarde en la vida.

En Chile se ha observado un aumento del consumo binge. Según un informe del Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA), en 1994 dicha conducta había sido realizada (en los últimos 12 meses) por 50.6% de los varones y 31% de las mujeres, en tanto que en 2014 alcanzaba el 50.6% de los varones y 31% de las mujeres. Esta práctica es ejecutada principalmente por la población chilena entre 14 a 24 años, quienes consumen aproximadamente 5-7 tragos por ocasión de consumo. La cantidad de tragos por ocasión de consumo disminuye en función de la edad, alcanzando 2-3 en aquellos de 45 o más años.

La edad de inicio del consumo, también ha ido bajando a lo largo del tiempo. Por ejemplo, en Uruguay la edad de inicio de primer consumo ha bajado desde los 19 años en aquellos que hoy tienen 56-65 años, a 14 años entre aquellos que hoy tienen 15-19 años. A menor edad de inicio mayor las probabilidades de consumo problemático de alcohol y de otras sustancias más tarde en la vida. Ejemplificando este punto, un trabajo clásico (DeWit, Adlaf, Offord, & Ogborne, 2000) observó un 16% de dependencia y el alcohol en aquellos que habían empezado a beber a los 11-12 años, pero sólo un 1% en los que empezaron a los 19. Asimismo, trabajos recientes de nuestro grupo de trabajo – realizados en ≥ 4000 estudiantes universitarios argentinos – indicaron 50% de consumo binge (últimos 6 meses) entre aquellos que reportaron haberse iniciado al alcohol a los ≥ 15 años, pero 80% en aquellos con inicio temprano al consumo de alcohol a los ≤ 14 años. El consumo de marihuana en los últimos 7 días alcanzaba el 18% de los bebedores “tempranos”, pero sólo el 5% de los bebedores “tardíos” (Pilatti, Read, & Pautassi, 2017).

Los estudios epidemiológicos reseñados sugieren que los adolescentes están a riesgo de exhibir consumo problemático de alcohol y que dicha conducta aumenta la chance de desarrollar consumo exacerbado de sustancias más tarde en la vida. En la próxima sección describiremos estudios pre-clínicos que permiten diseccionar la neurobiología subyacente a este fenómeno.

Sección 2: ¿Que aportan los modelos pre-clínicos al conocimiento sobre el consumo de alcohol en adolescentes?

Los roedores son excelentes modelos para estudiar el riesgo diferencial que los adolescentes humanos exhiben por el consumo exacerbado de alcohol. Las ratas adolescentes, en comparación a las adultas, consumen mucho más alcohol, y son más sensibles a los efectos placenteros del alcohol, pero menos sensibles a sus efectos sedativos y aversivos. Asimismo, los adolescentes parecen ser más sensibles a los efectos deletéreos del alcohol sobre las capacidades cognitivas y sobre la neurotoxicidad inducida por el alcohol (Fernandez, de Olmos, Nizhnikov, & Pautassi, 2019). Estos resultados sugieren que los adolescentes exhiben un pa-

trón de respuesta farmacológico al alcohol significativamente diferente del que exhibe el adulto, y que este patrón convierte a la adolescencia en una etapa crítica para el inicio y escalada en el consumo de esta droga.

Los modelos animales también han indicado que los adolescentes son más sensibles que los adultos a factores ambientales que promueven el consumo. La exposición a situaciones estresantes o aversivas es un potente modulador, ambiental, de los efectos motivacionales y el consumo de alcohol, y nuestro laboratorio ha demostrado que los adolescentes son más sensibles que los adultos a estos efectos promotores del estrés. Es también importante mencionar que la exposición a drogas induce acumulación de la proteína Δ -Fos-B en estriado, y esto aumenta el reforzamiento inducido por drogas. Nuestros trabajos indicaron que el consumo crónico de alcohol induce Δ -Fos-B en áreas mesocorticolímbicas y en amígdala de adolescentes, pero no de adultos.

La sensibilidad de los adolescentes al consumo y efectos del alcohol puede ser incrementada aún más por la exposición a la droga durante el embarazo. La exposición prenatal al alcohol podría facilitar los efectos del inicio temprano al alcohol ya que incrementa la sensibilidad a los efectos reforzantes del alcohol y a los efectos del estrés sobre el consumo de alcohol; y disminuye la sensibilidad a los efectos aversivos de la droga. Nuestros trabajos recientes sugieren que estos efectos son mediados por alteraciones en el sistema neurotransmisor opiáceo. Hemos reportado que las ratas infantiles o adolescentes expuestas prenatalmente al alcohol – aún a dosis relativamente moderadas: 2.0 g/kg, administraciones diarias durante los 4 días finales de la gestación – exhiben un exacerbamiento del consumo de alcohol y del condicionamiento de preferencia al lugar inducido por alcohol, y también exhiben un fenotipo ansioso. Interesantemente, estos cambios están asociados a una exacerbación de la expresión de los genes que codifican a los ligandos y receptores del sistema opiáceo kappa, en área tegmental ventral y corteza prefrontal, y a una disminución de esta expresión génica en núcleo accumbens (Wille-Bille et al., 2018). Estas alteraciones se asociaron a cambios en la metilación del promotor de estos genes y a una disminución de la activación dopaminérgica en núcleo accumbens que fue revertida por la administración aguda de alcohol.

Sección 3: Previniendo el consumo de alcohol en adolescentes mediante un programa basado en normas sociales descriptivas

Muchos de los hallazgos descriptivos sugieren promisorias avenidas para el desarrollo de intervenciones neurobiológicas que aminoren los efectos del alcohol durante el desarrollo. Sin embargo, su desarrollo y aplicación es aún incipiente. Ante esto cobran valor intervenciones empíricas basadas en principios socio-cognitivos.

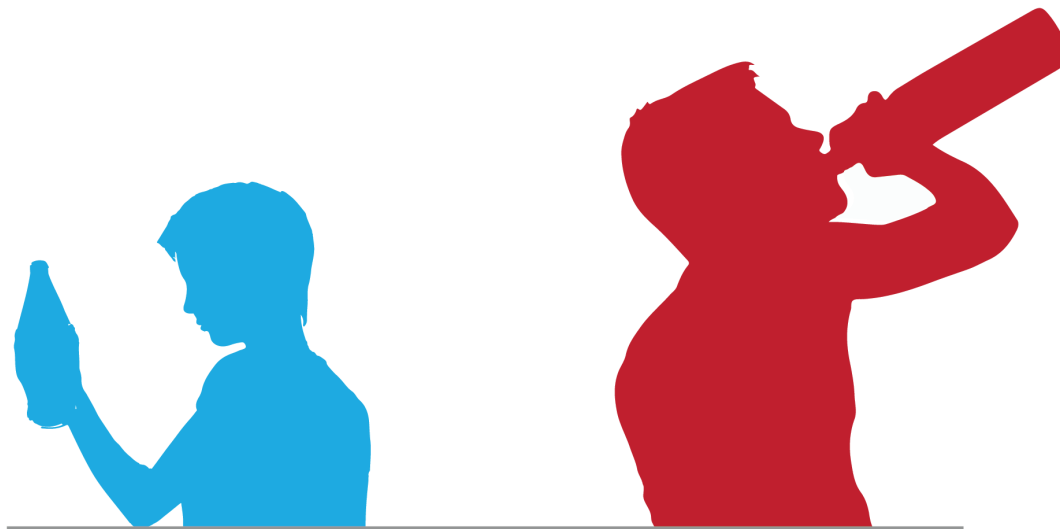
Las normas sociales descriptivas y prescriptivas son creencias acerca de cuánto alcohol consumen otros significativos y que nivel de aprobación tienen esos otros respecto al consumo de alcohol y sus consecuencias, respectivamente. Usualmente se re-

gistran sobreestimaciones de ambos indicadores. Por ejemplo, hemos observado que un grupo de adolescentes de 14-15 años de una división de un colegio de Córdoba (Argentina) exhibe prevalencias de consumo de alcohol en los últimos 7 y 30 días de 20% y 40%, respectivamente, y que sólo 1 de cada 10 de estos alumnos se había emborrachado, el mes previo a la encuesta. Sin embargo, esos mismos alumnos indicaron creer que más del 90% de sus compañeros había tomado alcohol en la última semana y mes, y que más de la mitad se había emborrachado. Estas discrepancias o sesgos cognitivos funcionan como factores de riesgo, promoviendo el consumo.

Las intervenciones preventivas basadas en normas sociales intentan disminuir el sesgo cognitivo entre conducta real y conducta percibida, bajo la expectativa que la estimación correcta reforzará la conducta deseada. Recientemente, hemos aplicado un programa para prevenir el consumo de alcohol, basado en normas sociales, en divisiones de 3er año de secundaria de colegios de la Ciudad de Córdoba (Argentina). Empleamos un diseño pre-postest con grupo de control, similar al protocolo The GOOD Life, aplicado en Dinamarca por Vallentin-Holbech, Rasmussen, and Stock (2018). Brevemente, en una primera medición identificamos sesgos en normas sociales descriptivas, los cuales se intentan corregir mediante una sesión de feedback presencial y la exposición a posters en el aula que distribuyen mensajes que desafían el sesgo (e.j., “Ustedes creen que 9 de cada 10 compañeros tomaron alcohol la última semana ¿Saben qué? En realidad, 8 de cada 10 compañeros NO TOMARON ALCOHOL la última semana). Posteriormente se mide nuevamente las conductas de consumo alcohol, antes y después de aplicar otra sesión normativa de feedback. Un colegio es expuesto a los mismos procedimientos de medición, pero no a las sesiones de feedback o a los posters (grupo control). Nuestros resultados preliminares indican que la intervención es exitosa para frenar el aumento en el consumo de alcohol, que es normativo para las edades bajo análisis. Por ejemplo, hemos observado que la cantidad de medidas de alcohol consumidas por ocasión de consumo se mantiene en 0.2, aproximadamente, en las mediciones pre- y post-intervención realizadas en el grupo experimental. En cambio, el grupo control exhibe un incremento significativo en esta conducta, desde 0.25 a 1.1 medidas por ocasión de consumo (mediciones pre- y post-intervención, respectivamente).

Conclusión

En esta revisión presentamos información que cementa la noción que el consumo de alcohol en jóvenes es una problemática sanitaria. Los adolescentes exhiben un patrón de respuesta farmacológica al alcohol que los pone a riesgo de iniciar y escalar en dicho consumo. La investigación pre-clínica es importante para el desarrollo de nuevas tecnologías y terapéuticas para paliar estos fenómenos. Existen, asimismo, alternativas de intervención basadas en modelos socio-cognitivos.



CONSUMO DE ALCOHOL

Efectos reforzantes en adolescentes que en adultos.

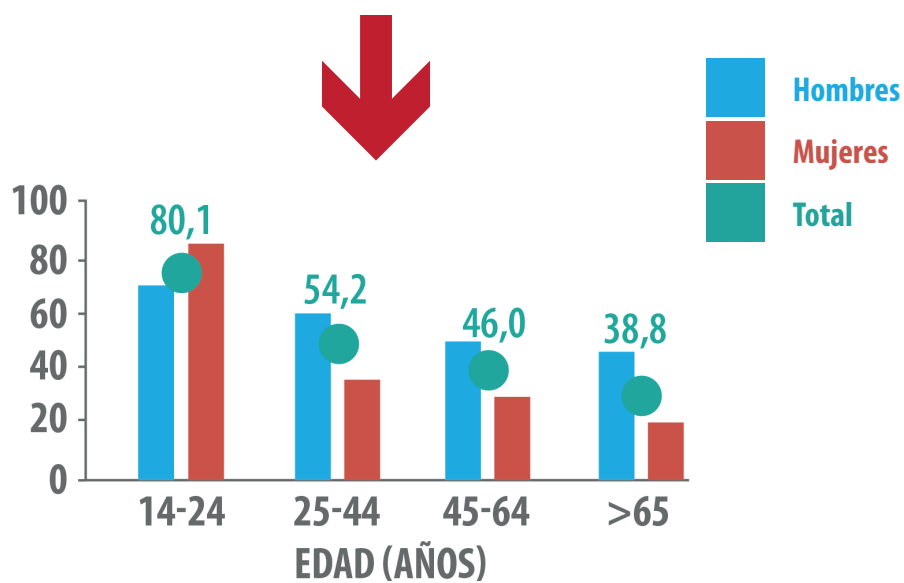
Efectos aversivos en adultos que en adolescentes.

El estrés promueve el consumo más en adolescentes que en adultos.

La neurotoxicidad inducida por alcohol es mayor en adolescentes que en adultos.

Menores efectos sedativos e hipnóticos en adolescentes que en adultos.

Mayor consumo y mayor «binge» en adolescentes que en adultos







Rol de Hipoxia en enfermedades neuromusculares

Dra. Daniela Rebolledo

Las enfermedades neuromusculares son un conjunto de patologías donde el músculo esquelético, la unión neuromuscular, las neuronas motoras, o todos ellos, se ven afectados negativamente. Este proceso lleva a una disminución en la fuerza muscular y aumento de la fatiga, perjudicando las actividades cotidianas y por tanto la calidad de vida de las personas. Entre ellas, pero no las únicas, encontramos las distrofias musculares de diverso origen, miositis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunes, denervación por trauma, daño repetitivo, caquexia y sarcopenia asociada al envejecimiento. Estas patologías, aun siendo de origen heterogéneo, genético o esporádico, comparten varias características en común. Junto con la pérdida de masa muscular funcional, hay inducción de fibrosis. La fibrosis es una acumulación de proteínas de la matriz celular, como fibronectina, colágeno y proteoglicanos, que en conjunto forman un tejido cicatricial, compacto y no contráctil, que permanece en el músculo y va reemplazando el espacio ocupado originalmente por las fibras con capacidad contráctil. Además, genera una barrera física que dificulta la regeneración, la reinervación, la llegada y mantención de los vasos sanguíneos, y dificulta la acción terapéutica. Factores fibróticos como el factor de crecimiento transformante tipo beta (TGF- β) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF/CCN2) se encuentran aumentados en la fibrosis muscular asociada a estas patologías, y su sobre expresión es suficiente para desencadenar un fenómeno fibrótico (Serrano et al, 2011; Contreras et al., 2016; González et al, 2018; Rebolledo et al, 2019).

Otra característica común del músculo dañado es la disminución de la vasculatura, lo que trae consigo la disminución del flujo sanguíneo, lo que ha sido mostrado por nuestro grupo y otros. En este contexto, hemos observado que, en modelos murinos de algunas de estas patologías, junto con la disminución de los capilares, existe respuesta a hipoxia que se relaciona con un aumento del factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α). Experimentos farmacológicos in vivo nos indican que HIF-1 α participa en la modulación de la fibrosis muscular a través de la inducción del factor profibrótico CTGF, llevando a la acumulación excesiva de proteínas de matriz extracelular. Experimentos in vitro e in vivo nos sugieren que hipoxia y HIF-1 α tiene un efecto sinérgico sobre la expresión de CTGF en condiciones donde TGF- β está también elevado, situación que ocurre en todos los contextos patológicos descritos anteriormente. En conjunto, esto nos sugiere que hipoxia y HIF-1 α están partici-

pando de los procesos patológicos asociados a la fibrosis muscular. De esta manera, la reducción de los fenómenos de isquemia o hipoxia, podrían disminuir la fibrosis muscular, mejorando la función del músculo esquelético (Rebolledo et al, 2019).

Localización sarcolemal de nNOS μ como un posible modulador de fibrosis

La Óxido Nítrico Sintasa neuronal μ (nNOS μ) es una proteína que cataliza la síntesis de óxido nítrico (ON) desde el aminoácido L-arginina. nNOS μ se expresa en el músculo esquelético y cardíaco y se diferencia de la variante expresada en cerebro, nNOS α , por la presencia de un inserto de 34 aminoácidos entre los dominios calmodulina y reductasa, cuya función no ha sido aún determinada. A nivel fisiológico, los roles descritos para nNOS μ en el músculo esquelético incluyen la regulación de la fatiga y masa muscular, la mantención de la estructura de la unión neuromuscular, y la homeostasis de la glucosa. La nNOS μ se localiza en el sarcolema, la membrana de las células musculares, a través de la unión a α -sintrofina, una proteína miembro del complejo glicoproteico asociado a la distrofina (DGC). En distrofia muscular de Duchenne (DMD) y su modelo murino, el ratón mdx, la proteína distrofina está ausente, lo que causa la pérdida de todas las otras proteínas del complejo, incluyendo sintrofina y nNOS μ . Interesantemente, la expresión, localización y/o señalización de la nNOS μ se encuentra alterada también en otras condiciones patológicas donde la distrofina y su complejo se encuentran intactos, por ejemplo, ELA y denervación, atrofia por desuso y sarcopenia. Esto sugiere que la pérdida de la enzima de la membrana podría ser un mecanismo patológico común que puede contribuir a la severidad de las enfermedades, y por tanto la convierte en un blanco terapéutico para muchos trastornos neuromusculares (Percival et al, 2012; Rebolledo et al, 2016).

El ON sintetizado por NOS señala a través de 2 vías diferentes. 1) En la vía independiente de GMP cíclico (GMPc), ON reacciona directamente las cisteínas de ciertas proteínas (S-nitrosilación), modificando su actividad, como es el caso de algunos canales de calcio (receptor de rianodina RYR1). En la vía dependiente de GMPc el ON intracelular se une a la enzima guanilil ciclasa soluble (sGC) estimulando la conversión de GTP a GMPc, el cual se une a efectores río abajo que llevan a cabo una respuesta que es dependiente del tipo celular. En el músculo esquelético, el ON producido por nNOS μ en las cercanías de la membrana difunde al espacio extracelular, actuando sobre las células musculares lisas que forman los capilares, oponiéndose a la vasoconstricción simpática que ocurre durante la actividad muscular. De esta manera, una de las funciones normales de la nNOS μ es la prevención del daño isquémico (hipoxia) produciendo ON que relaja los vasos sanguíneos vecinos. Para esta tarea, se ha demostrado por otros grupos que la localización sarcolemal es crítica, ya que mutantes de sintrofina que no pueden anclar nNOS μ al sarcolema, no logran contrarrestar la

vasoconstricción durante la contracción muscular (Percival et al, 2012; Rebolledo et al, 2016). En este contexto, desarrollamos un ratón transgénico que expresa nNOS μ en músculo esquelético con una señal de destinación a la membrana plasmática, que corresponde a la adición de un ácido graso, a la cual llamamos nNOS μ -M. Con esta estrategia, la enzima expresada desde el transgén se localiza en el sarcolema independientemente de la presencia (o ausencia) de distrofina. Cuando es expresada en el ratón mdx, modelo de DMD, la enzima localizada en el sarcolema mejoró la fuerza muscular y la fatiga, además de disminuir el daño por contracción excéntrica. Además, se incrementaron los niveles de utrofina, una proteína altamente relacionada con la distrofina, y se recuperaron en la membrana algunos miembros del DGC, lo que podría explicar, al menos en parte, las mejoras funcionales observadas (Rebolledo et al, 2016). Estos resultados hacen a nNOS-M una buena alternativa terapéutica: aunque no aborda directamente el reparar el defecto genético de la DMD, es una proteína mucho más pequeña con potencialidad de ser usada en terapia génica dirigida a distrofias musculares u otras patologías donde hay deficiencia o deslocalización de la enzima. Sin embargo, otras características distintivas de patologías neuromusculares, como la regeneración muscular, la inflamación y la fibrosis, que podrían aportar a la mejora de la función muscular, aún no se han estudiado en los ratones transgénicos nNOS μ -M.

Se ha sugerido anteriormente que la señalización de ON en el músculo esquelético puede modular la fibrosis a través de la vía dependiente de cGMP mediante el tratamiento con sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5, la enzima que descompone el cGMP. La administración de sildenafil a ratones distróficos a través del agua mostró que el tratamiento crónico a largo plazo redujo significativamente la debilidad muscular del diafragma y retrasó el proceso fibrótico, disminuyendo factores inflamatorios como TNF β . (Percival et al, 2012). Sin embargo, el efecto sistémico del sildenafil puede actuar sobre muchos tipos de células diferentes en el tejido del músculo esquelético (fibras musculares, fibroblastos, endotelio, células inflamatorias) con, además, muchas fuentes diferentes de ON. Entonces, la

participación de nNOS μ en el sarcolema en el proceso fibrótico de las patologías musculares sigue siendo una pregunta, la cual estamos evaluando actualmente en un proyecto Fondecyt de iniciación adjudicado en 2018 (Fondecyt 11181090). Nuestra hipótesis se resume en lo siguiente: La localización sarcolema es crítica para que nNOS μ se oponga a la vasoconstricción y mantenga un suministro sanguíneo y oxígeno. Luego, la pérdida de nNOS μ sarcolema puede conducir a desarrollar focos isquémicos activos, lo que se suma a la disminución de la vascularización del músculo dañado, desencadenando respuestas hipóxicas. Como se mencionó anteriormente, nuestros resultados sugieren que la hipoxia contribuye en el desarrollo de la fibrosis muscular a través de la inducción de CTGF. Interesantemente, la inducción de CTGF por hipoxia requiere de factores de transcripción activados de manera similar cuando nNOS μ pierde su localización sarcolema, lo que sugiere convergencia entre esas vías. Por lo tanto, el mantenimiento de nNOS μ en el sarcolema en el músculo esquelético dañado podría tener un efecto para preservar la perfusión sanguínea muscular, disminuir los focos isquémicos, siendo otro mecanismo para reducir el daño y la fibrosis muscular. Los primeros resultados del proyecto Fondecyt, aun no publicados, indican que la expresión de nNOS μ -M en un modelo de ratón distrófico (mdx) y también en un modelo de daño por denervación por transección del nervio ciático, es capaz de reducir marcadores fibróticos como TGF- β y CTGF. Así también, la acumulación de proteínas de matriz extracelular como fibronectina y colágeno se ven reducidas, acercándose a niveles más cercanos a lo normal. Finalmente, la inducción de HIF-1 α , como marcador de la respuesta a hipoxia, está disminuida, lo que sugiere que estos músculos tienen una mejor perfusión y disponibilidad de oxígeno (Rebolledo et al, 2019). Nuestra investigación avanza en la búsqueda de los mecanismos que están involucrados en estas respuestas, que esperamos en un futuro cercano validar en modelos de otras patologías musculares. De esta manera, encontraremos blancos terapéuticos, comunes a diversas patologías, que puedan ser abordados desde las moléculas de interés biológico de la región de Magallanes.

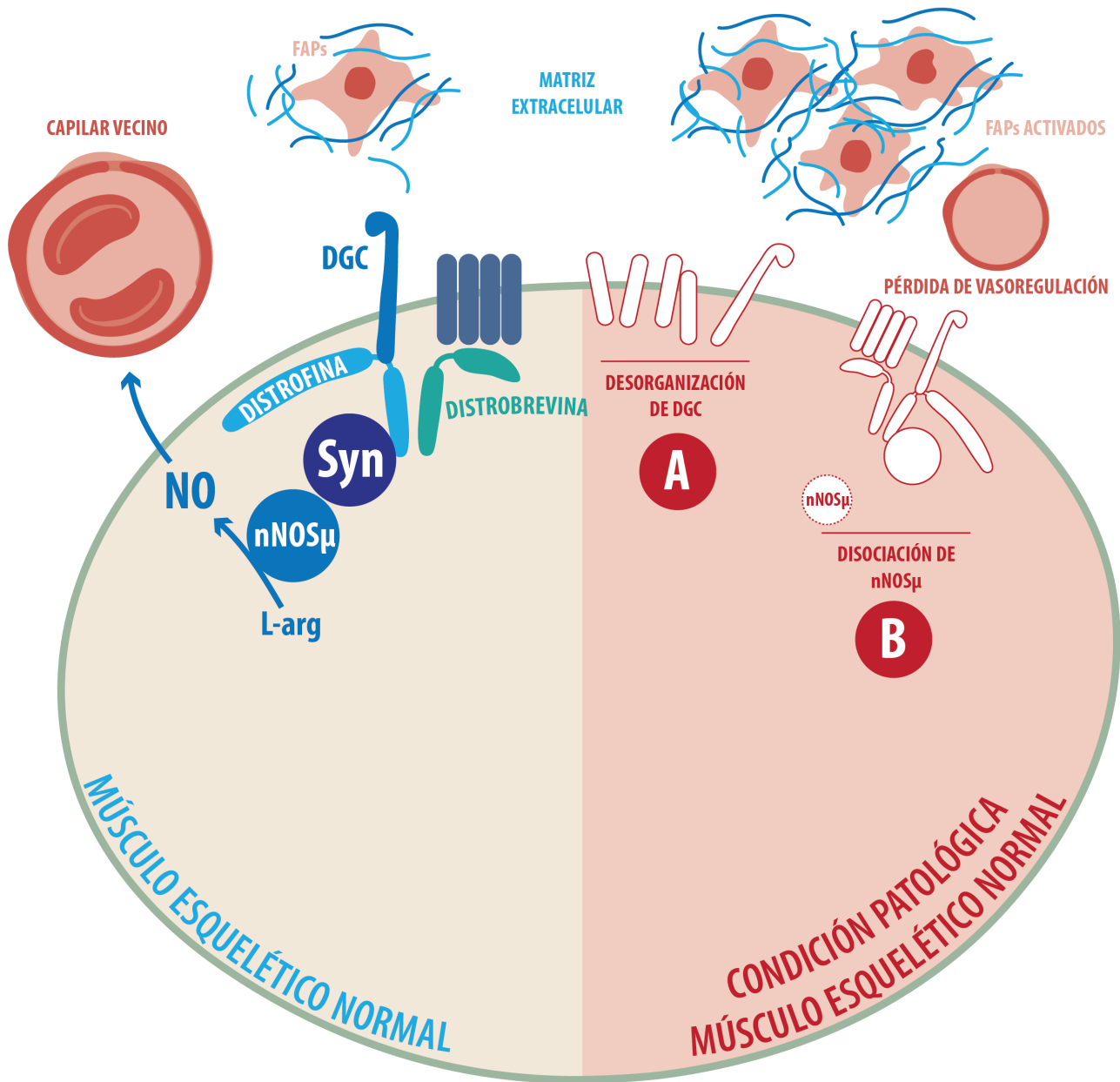


Figure 2: Roles for nNOS μ in normal and damaged muscle

nNOS μ localizes to the DGC, where one function is to maintain proper blood supply to active muscles (left). Under pathological conditions, nNOS μ sarcolemmal localization is lost. For example, DMD and mdx mouse have no dystrophin and DGC is disorganized (a). Other condition such as prolonged inactivity, denervation and ALS leads to nNOS μ dissociation from the sarcolemma (b). Conditions in a y b are characterized by impaired vasoregulatory function and hypoxia, which we hypothesize leads to increase profibrotic factors as TGF β and CTGF, to FAPs activation and ECM production, exacerbating the fibrotic phenotype. Modified from (Percival, 2011).

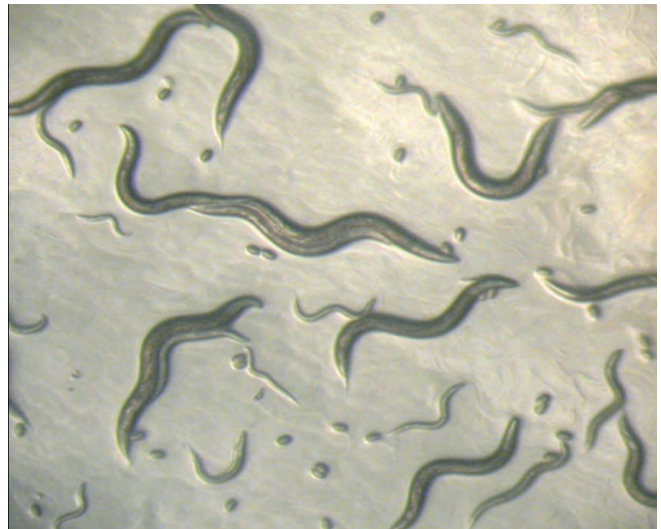
Un gusano para buscar compuestos terapéuticos en Magallanes

Dra. Daniela Rebolledo

Caenorhabditis elegans es un nemátodo de vida libre que habita los suelos de todas las regiones templadas del planeta y que fue introducido por Sidney Brenner en la década del '60 para el estudio del comportamiento y desarrollo. Posee dos sexos, hermafrodita y macho, y su tamaño alcanza a 1mm en la edad adulta. Un solo hermafrodita puede producir una progenie de 200-300 individuos en un ciclo de vida muy corto de alrededor de 3 días a 20°C, en el cual pasa por 4 estadios larvales hasta la edad adulta. Esta característica permite que sea un modelo adecuado para realizar experimentos en un gran número de individuos en varias generaciones, en un corto periodo de tiempo. Viven alrededor de 3 semanas, lo que permite hacer estudios de longevidad y otros procesos relacionados con la edad. Tiene su genoma totalmente secuenciado, con una gran variedad de genes homólogos a mamíferos. Posee un número determinado de células somáticas, cuyo linaje celular se conoce totalmente. Su anatomía es simple y transparente con órganos definidos, lo que facilita su observación in vivo en forma directa o a través de la expresión de proteínas fluorescentes. Existe una gran colección de mutantes y es posible realizar interferencia genética mediante RNAi. Todas estas características lo convierten en un excelente modelo para el estudio de diversos procesos biológicos, y estudios en *C. elegans* han permitido la obtención de los premios Nobel en Fisiología y Medicina en los años 2002 y 2006 y el premio Nobel de química en 2008 (Markaki and Tavernarakis, 2010; Rebolledo et al, 2008).

El nemátodo *Caenorhabditis elegans* es un modelo biológico ampliamente usado para el estudio no solo de diversos procesos biológicos sino también de enfermedades humanas. De esta manera, y por solo mencionar algunas, hay modelos para la enfermedad de Alzheimer, miositis de cuerpos de inclusión (Minniti et al, 2009; Rebolledo et al, 2008 y 2011) Parkinson, Tauopatías, Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, distrofias musculares, cáncer, infartos cerebrales por excitotoxicidad, enfermedades metabólicas y diabetes, procesos asociados al envejecimiento (Markaki and Tavernarakis, 2010). Por otro lado, *C. elegans* se ha convertido en una herramienta altamente validada para la evaluación de moléculas y extractos que puedan ser de interés biomédico. De esta manera, los cambios en comportamientos típicos del nemátodo, como la locomoción, alimentación, quimiotaxis, comportamiento social, parálisis, transmisión sináptica, mecanotransducción, reproducción, envejecimiento y

longevidad, entre otros, pueden ser usados como marcadores de procesos que han sido alterados, positiva o negativamente, por la exposición a ciertos componentes de interés (Ma et al, 2018). Esto, en combinación con los mutantes disponibles que bloquean ciertos procesos biológicos, permite el reconocimiento de blancos para moléculas y extractos con posible efecto terapéu-



tico en una alta variedad de patologías. En CEBIMA, usamos *Caenorhabditis elegans* como un modelo para la evaluación de las posibles propiedades terapéuticas de plantas y algas exclusivas de la región de Magallanes y la Antártica chilena, en búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de enfermedades humanas.



PUBLICACIONES



Este centro de investigación está inserto dentro del proyecto Centro Asistencial Docente e Investigación de la Universidad de Magallanes (CADI-UMAG) el cual fue aprobado en julio de 2015 por el Consejo Regional (CORE) de Magallanes por un monto de \$ 15.835 millones, en el marco del Plan de Mejoramiento de Zonas Extremas del Gobierno de Chile. En mayo de 2016 se inició la etapa de licitación pública para la construcción de la infraestructura del Centro, que considera 6.542 m² de edificación.

The image shows the exterior of a modern building. A balcony with a metal railing is visible on the upper floor. The building's facade is light-colored. Large, three-dimensional letters are mounted on the wall, reading "CENTRO ASISTENCIAL DOCENTE E INVESTIGACION UMAG".

CENTRO ASISTENCIAL DOCENTE E INVESTIGACION UMAG

El CEBIMA propiamente tal, que corresponde a la unidad de Investigación Científica de esta tríada antes mencionada y referida al proyecto CADI- UMAG, alcanza un área construida de 2.079 m², con cuatro niveles.





Ventilatory and Autonomic Regulation in Sleep Apnea Syndrome: A Potential Protective Role for Erythropoietin?

David C. Andrade^{1,2}, Liasmine Haine³, Camilo Toledo^{1,4}, Hugo S. Diaz^{1,5}, Rodrigo A. Quintanilla⁵, Noah J. Marcus⁶, Rodrigo Iturriaga⁷, Jean-Paul Richalet³, Nicolas Voituron^{3†} and Rodrigo Del Rio^{1,4,8*}

¹ Laboratory of Cardiorespiratory Control, Department of Physiology, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, ² Centro de Investigación en Fisiología del Ejercicio, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor, Santiago, Chile, ³ Laboratoire Hypoxie and Poumon – EA2363, Université Paris 13, Paris, France, ⁴ Centro de Envejecimiento y Regeneración (CARE), Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, ⁵ Centro de Investigación Biomédica, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile, ⁶ Department of Physiology and Pharmacology, Des Moines University, Des Moines, IA, United States, ⁷ Laboratorio de Neurobiología, Department of Physiology, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, ⁸ Centro de Excelencia en Biomedicina de Magallanes (CEBIMA), Universidad de Magallanes, Punta Arenas, Chile

Pediatric RESEARCH

www.nature.com/pr



CLINICAL RESEARCH ARTICLE

Heart rate variability alterations in infants with spontaneous hypertonia

Alexis Arce-Alvarez^{1,2}, Claudia Melipillán³, David C. Andrade^{1,4}, Camilo Toledo^{1,5}, Noah J. Marcus⁶ and Rodrigo Del Rio^{1,5,7}

BACKGROUND: Hypertonia is characterized by increased resting muscle tone. Previous studies have shown that adult patients with hypertonia displayed autonomic imbalance. However, cardiac sympatho-vagal control in infants with hypertonia have not been explored. The main aim was to estimate cardiac autonomic control in infants with hypertonia using heart rate variability (HRV).

METHODS: Thirty infants (0–2 years old) were studied. Heart rate (HR) and R-R interval time series were obtained in 15 Control and 15 Hypertonia infants. HRV was analyzed in time and frequency domains. Additionally, non-linear analysis and entropy measurements were performed.

RESULTS: Infants with hypertonia showed cardiac autonomic imbalance as evidenced by alterations in HRV, characterized by an increased power spectral density of low frequency (LF) over high frequency (HF) components of HRV. Indeed, a ~7% increase in LF, and ~30% reduction in HF, were found in infants with hypertonia vs. control infants. In addition, time domain and non-linear HRV analysis (Root-mean-square of successive normal sinus R-R interval difference, entropy, and R-R interval variability) were all significantly decreased in hypertonia vs. control subjects.

CONCLUSIONS: Our results showed that hypertonia infants displayed HRV disturbances, which suggest an alteration in overall autonomic cardiac modulation in infants with hypertonia compared with healthy condition.

Pediatric Research _#####_; <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0318-7>



Wnt Signaling Upregulates Teneurin-3 Expression via Canonical and Non-canonical Wnt Pathway Crosstalk

Sussy Bastías-Candia^{1,2}, Milka Martínez¹, Juan M. Zolezzi^{1,2} and Nibaldo C. Inestrosa^{1,2,3*}

¹ Basal Center for Aging and Regeneration, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, ² Center of Excellence of Biomedicine of Magallanes, Universidad de Magallanes, Punta Arenas, Chile, ³ School of Psychiatry, Centre for Healthy Brain Ageing, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

Journal of
Neurochemistry

JNC 

JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY | 2019 | 149 | 54–72

doi: 10.1111/jnc.14608

ORIGINAL
ARTICLE

Wnt-induced activation of glucose metabolism mediates the *in vivo* neuroprotective roles of Wnt signaling in Alzheimer disease

Pedro Cisternas*, Juan M. Zolezzi*, Milka Martínez*, Viviana I. Torres*, Guang William Wong^{†‡} and Nibaldo C. Inestrosa*§¶ 

*Departamento de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Centro de Envejecimiento y Regeneración (CARE-UC), Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

†Department of Physiology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

‡Center for Metabolism and Obesity Research, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

§Centre for Healthy Brain Ageing, School of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

¶Centro de Excelencia en Biomedicina de Magallanes (CEBIMA), Universidad de Magallanes, Punta Arenas, Chile



Molecular Neurobiology
<https://doi.org/10.1007/s12035-018-1271-x>



Modulation of Glucose Metabolism in Hippocampal Neurons by Adiponectin and Resistin

Pedro Cisternas¹ · Milka Martinez¹ · Rexford S. Ahima² · G. William Wong³ · Nibaldo C. Inestrosa^{1,4,5}

Received: 24 May 2018 / Accepted: 19 July 2018
 © Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

Abstract

Obese individuals exhibit altered circulating levels of adipokines, the proteins secreted by adipose tissue to mediate tissue cross-talk and regulate appetite and energy expenditure. The effect of adipokines on neuronal glucose metabolism, however, remains largely unknown. Two adipokines produced in adipose tissue, adiponectin and resistin, can gain access to the central nervous system (CNS), and their levels in the cerebrospinal fluid (CSF) are altered in obesity. We hypothesized that dysregulated adipokines in the CNS may underlie the reported link between obesity and higher risk of neurological disorders like Alzheimer's disease (AD), by affecting glucose metabolism in hippocampal neurons. Using cultured primary rat hippocampal neurons and mouse hippocampus slices, we show that recombinant adiponectin and resistin, at a concentration found in the CSF, have opposing effects on glucose metabolism. Adiponectin enhanced glucose uptake, glycolytic rate, and ATP production through an AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent mechanism; inhibiting AMPK abrogated the effects of adiponectin on glucose uptake and utilization. In contrast, resistin reduced glucose uptake, glycolytic rate, and ATP production, in part, by inhibiting hexokinase (HK) activity in hippocampal neurons. These data suggest that altered CNS levels of adipokines in the context of obesity may impact glucose metabolism in hippocampal neurons, brain region involved in learning and memory functions.

Keywords Adiponectin · Resistin · Obesity · Glucose metabolism · Hippocampus · Brain functions

Molecular Neurobiology
<https://doi.org/10.1007/s12035-018-1162-1>



Wnt-7a Stimulates Dendritic Spine Morphogenesis and PSD-95 Expression Through Canonical Signaling

Eva Ramos-Fernández¹ · Cheril Tapia-Rojas¹ · Valerie T. Ramírez¹ · Nibaldo C. Inestrosa^{1,2,3}

Received: 23 March 2018 / Accepted: 30 May 2018
 © Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

Abstract

Wnt signaling regulates brain development and synapse maturation; however, the precise molecular mechanism remains elusive. Here, we report that Wnt-7a stimulates dendritic spine morphogenesis in the hippocampus via glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) inhibition, triggering β -catenin/T cell factor/lymphoid enhancer factor (TCF/LEF)-dependent gene transcription and promoting postsynaptic density-95 (PSD-95) protein expression. In addition, wild-type mice treated with an inhibitor of β -catenin/TCF/LEF-mediated transcription showed a reduction in spatial memory acquisition accompanied by a reduction in PSD-95 and decreases in spine density measured by Golgi staining, suggesting that PSD-95 is a novel Wnt target gene. Together, our data strongly demonstrate that Wnt-dependent target gene transcription is essential to hippocampal synaptic plasticity.

Keywords Wnt signaling · Dendritic spine plasticity · PSD-95 · TCF/LEF

ORIGINAL
ARTICLE



Wnt signaling loss accelerates the appearance of neuropathological hallmarks of Alzheimer's disease in J20-APP transgenic and wild-type mice

Cheril Tapia-Rojas* and Nibaldo C. Inestrosa*†‡ 

*Centro de Envejecimiento y Regeneración (CARE UC), Departamento de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

†Centre for Healthy Brain Ageing, School of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

‡Centro de Excelencia en Biomedicina de Magallanes (CEBIMA), Universidad de Magallanes, Punta Arenas, Chile

www.aging-us.com

AGING 2019, Vol. 11, No. 16

Research Paper

Cognitive impairment in heart failure is associated with altered Wnt signaling in the hippocampus

Camilo Toledo^{1,4}, Claudia Lucero¹, David C. Andrade^{1,3}, Hugo S. Díaz¹, Karla G. Schwarz¹, Katherin V. Pereyra¹, Alexis Arce-Álvarez¹, Nicolás A. López¹, Milka Martínez², Nibaldo C. Inestrosa^{2,4}, Rodrigo Del Río^{1,2,4}

¹Laboratory of Cardiorespiratory Control, Department of Physiology, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

²Center for Aging and Regeneration (CARE-UC), Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

³Centro de Investigación en Fisiología del Ejercicio, Universidad Mayor, Santiago, Chile

⁴Centro de Excelencia de Biomedicina en Magallanes (CEBIMA), Universidad de Magallanes, Punta Arenas, Chile

Correspondence to: Rodrigo Del Río; email: rdelrio@bio.puc.cl

Keywords: aging, heart failure, cognitive impairment, Wnt signaling pathway

Received: February 22, 2019

Accepted: July 31, 2019

Published: August 25, 2019

Copyright: Toledo et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY 3.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.



Wnt/TLR Dialog in Neuroinflammation, Relevance in Alzheimer's Disease

Juan M. Zolezzi¹ and Nibaldo C. Inestrosa^{1,2,3*}

¹ Centro de Envejecimiento y Regeneración (CARE-UC), Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Biología Celular y Molecular, P. Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ² Centre for Healthy Brain Ageing, Faculty of Medicine, School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ³ Centro de Excelencia en Biomedicina de Magallanes (CEBIMA), Universidad de Magallanes, Punta Arenas, Chile

