

Fecha de inicio y finalización: 02/05/2017 - 30/04/2019

Director: Golombek, Diego A.

Co-Director:

Integrantes: Acosta, Julieta; Agostino, Patricia; Aiello, Ignacio; Alessandro, María Soledad; Arancibia Bahamonde, Gabriela Beatriz; Baidanoff, Fernando; Bellone, Giannina; Caceres, Lucila; Caldart, Carlos; Chiesa, Juan José; García Moro, Paula; González, Claudia; Goya, María Eugenia; Laje, Rodrigo; Lamberti, Melisa; Leone, María Juliana; López, Sabrina; Marpegán, Luciano; Migliori, María Laura; Mul Fedele, Malena; Oliva, Damián; Paladino, Natalia; Plano, Santiago; Rey, Lucía; Riera, Pablo; Rota, Rosana; Tortello, Camila; Trebucq, Laura; Versaci, Leonardo.

Título: CRONOS 3: EL REGRESO DEL TIEMPO BIOLÓGICO.

Resumen: El presente proyecto tiene al tiempo biológico como su principal objeto de estudio.

Por un lado, se investigan las bases de los ritmos circadianos en diversos modelos experimentales. En este caso es de interés determinar los mecanismos para la sincronización de los ritmos, a través de la elucidación de las vías de transducción de señales. Asimismo, nos ocupa la interacción del sistema circadiano con otros, en particular, el sistema inmune, ya que hemos demostrado que parámetros inmunes son capaces de modular la actividad del reloj biológico y pretendemos profundizar en dicho estudio. Recientemente hemos caracterizado un modelo de desincronización crónica, hallando no solo una alteración en la actividad locomotora sino también en parámetros metabólicos. La continuación de esta línea se orienta a estos trastornos metabólicos, incluyendo cambios en el peso, la ingesta y la secreción de hormonas relacionadas con el apetito. Asimismo, se analizan alteraciones neuroinmunes en el modelo de desincronización, y cambios en la susceptibilidad a la administración de células tumorales (en cuanto al crecimiento del tumor y la sobrevida de los animales), bajo la hipótesis de que la desincronización crónica afectará negativamente esta respuesta.

También se continuarán los experimentos destinados a evaluar la interacción entre la estimación de tiempos cortos (segundos a minutos, conocida como interval timing) y los ritmos circadianos. En particular se busca determinar la participación del sistema dopaminérgico en dicha interacción, evaluando los cambios en sus receptores y el efecto de su manipulación farmacológica. Asimismo, se concluirá el estudio de la participación de la melatonina en la modulación interval timing-ritmos circadianos.

En cuanto a la estimación subjetiva del tiempo en humanos, se aplicarán los conocimientos adquiridos para el estudio de interval timing en pacientes con enfermedad de Huntington.

De manera relacionada con esta línea, se investiga el procesamiento temporal cerebral en el rango de las centenas de milisegundos, con atención a la actividad motora asociada y los modelos que el cerebro construye sobre la biomecánica de los efectores.

Es de interés profundizar en el estudio de los ritmos circadianos en el nematodo *C. elegans*. Luego de una extensa caracterización de los ritmos de actividad-reposo en este modelo, se procederá a la búsqueda de los mecanismos que median la sincronización fótica y térmica. En particular, se analizarán mutantes de vías que han sido propuestas para la sensibilidad a estos estímulos (como *lite-1* o *tax-4*) y también otros con modificaciones en los genes *pdf-1* y *pdf-2*, importantes componentes del reloj circadiano en *Drosophila*. Asimismo, se caracteriza un modelo

bioluminiscente en este nematodo, a través de la fusión del promotor de genes de interés (como *sur-5*) con el gen de la luciferasa de la luciérnaga. Este modelo permitirá el análisis detallado del sistema circadiano de *C. elegans*, así como evaluar los mecanismos subyacentes a los ritmos registrados.

Investigamos también ritmos circadianos en humanos. Evaluamos ritmos en poblaciones humanas en condiciones particulares de trabajo, como turnos rotativos o jornadas extendidas. Esto se realiza a través de registros de campo y de laboratorio, y se compara la efectividad de los diversos aparatos personales para el registro de actividad locomotora (MisFit, Fitbit, Jawbone, Actiwatch, etc.), a fin de determinar las ventajas y limitaciones de cada uno de ellos. Asimismo, estudiamos ritmos relacionados al desempeño cognitivo en humanos, así como las condiciones de sueño-vigilia, exposición a la luz y secreción de melatonina en poblaciones humanas en condiciones relativamente aisladas, en presencia o ausencia de luz eléctrica. En particular se está comenzando un nuevo proyecto sobre el efecto de los ritmos circadianos sobre el desempeño cognitivo en estudiantes secundarios, y la influencia de los turnos escolares.

El conjunto de estos proyectos constituye un aporte original y multidisciplinario al estudio neurocientífico del tiempo biológico.