

**Título:** CRONOS 3: El regreso del tiempo biológico

**Integrantes:** Acosta, Julieta; Agostino, Patricia; Alessandro, María Soledad; Baidanoff, Fernando; Bellone, Giannina; Bussi, Ivana; Caldart, Carlos; Carbone, Julia; Chiesa, Juan José; González, Claudia; Goya, María Eugenia; Laje, Rodrigo; Leone, María Juliana; López, Sabrina; Marpegán, Luciano; Migliori, María Laura; Modernel, Jonathan; Mul Fedele, Malena; Oliva, Damián; Paladino, Natalia; Plano, Santiago; Riera, Pablo; Roman, Fernanda; Spiouzas, Ignacio; Versaci, Leonardo

**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 involucradas (sobre todo las relacionadas con el sistema óxido nítrico / cGMP). 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 analizarán 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. Estos proyectos son dirigidos por los Dres. Chiesa, Golombek y Paladino. El Dr. Marpegán dirige el proyecto que estudia la participación de la glía en los ritmos circadianos de mamíferos.

También se continuarán los experimentos destinados a evaluar la interacción entre la estimación de tiempos cortos (segundos a minutos) 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, en colaboración con el Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (INEBA). Estas líneas de investigación son dirigidas por la Dra. Agostino.

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 completará la caracterización de 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. Este proyecto es dirigido por el Dr. Golombek.

Continuaremos la investigación de ritmos circadianos en humanos. Por un lado, se continuará con la evaluación de ritmos en poblaciones humanas en condiciones particulares de trabajo, como turnos rotativos o jornadas extendidas. Esto se realizará a través de registros de campo y de laboratorio (se están haciendo gestiones para la utilización de un simulador de manejo para evaluar las consecuencias de la fatiga y la falta de sueño en el desempeño en esta prueba). Además, se comparará 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, se avanzará con el estudio de los ritmos relacionados al desempeño cognitivo en humanos. Además de completar el estudio de la toma de decisiones a lo largo del día (valiéndose de datos de partidas de ajedrez online) se estudiarán los cambios en el rendimiento académico de estudiantes de diversos niveles educativos.

Además, se planea concretar el estudio de los ritmos circadianos 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. Esto se realizará en poblaciones tobas de Formosa, en colaboración con investigadores de la Universidad de Washington y de Yale. Los estudios en humanos son dirigidos por los Dres. Golombek y Plano.

El Dr. Laje dirigirá el proyecto de investigación del 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 (los dedos). Se tomará como modelo de estudio la sincronización sensoriomotora: la capacidad de sincronizarse a un estímulo periódico, como cuando golpeteamos con el dedo al compás de la música (finger tapping). Se registrará la respuesta frente a perturbaciones en experimentos de comportamiento, y propondremos modelos matemáticos para dar cuenta de los resultados experimentales y hacer predicciones teóricas de aspectos todavía no medidos. Todo esto será posible mediante el diseño de experimentos de finger tapping que permitan distinguir entre el rol del mecanismo de corrección de errores y el rol del modelo interno de movimiento, así como el estudio de la interacción entre perturbaciones temporales y espaciales, para lo cual construiremos interfaces electrónicas para registrar el comportamiento.

Por último, el Dr. Oliva dirigirá el proyecto sobre la codificación neuronal y toma de decisiones frente a los estímulos en trayectoria de colisión en artrópodos. Es interesante que el sistema

nervioso relativamente simple de los insectos y los crustáceos ofrece una oportunidad única para estudiar la contribución de las neuronas sensoriales a los comportamientos naturales de los animales. El cangrejo *Neohelice granulata* posee neuronas visuales detectoras de colisión (NDC) especialmente calibradas para detectar objetos que se acercan directamente hacia ellos (que llamaremos, estímulos de colisión EC), como podría ser un depredador. Así, este proyecto tiene por objetivo medir la actividad de varios axones del nervio óptico y correlacionar la actividad de las NDC con los estímulos aplicados. Al mismo tiempo, se medirá la actividad extracelular de estas neuronas mientras los animales despliegan sus comportamientos asociados en respuesta a los EC.

El conjunto de estos proyectos constituye un aporte original y multidisciplinario al estudio neurocientífico del tiempo biológico. Los diversos grupos se complementan entre sí en cuanto a intereses y técnicas a implementar y, de hecho, comparten metodologías e instrumental científico, además de realizar seminarios periódicos en forma conjunta. Los grupos han venido colaborando desde hace años (de hecho, son los mismos grupos integrantes de las versiones previas de este programa); su capacidad de trabajo se ve avalada por las publicaciones y la formación de recursos humanos.