



Comisión Nacional de Investigación
Científica y Tecnológica - CONICYT



COMISIÓN NACIONAL DE INVESTIGACION CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA

VERSION OFICIAL

FECHA: 29/09/2012

N° PROYECTO : 11090091 **DURACIÓN :** 3 años **AÑO ETAPA :** 2011
TÍTULO PROYECTO : CA2 DYSHOMEOSTASIS AND SYNAPTIC FAILURE INDUCED BY BETA-AMYLOID
AGGREGATES IS MEDIATED BY TIGHT COUPLING TO ATP LEAKAGE FROM THE CELL.
DISCIPLINA PRINCIPAL : BIOLOGIA CELULAR
GRUPO DE ESTUDIO : BIOLOGIA 2
INVESTIGADOR(A) RESPONSABLE : JORGE PATRICIO FUENTEALBA ARCOS
CIUDAD : Concepcion
REGIÓN : VIII REGION

FONDO NACIONAL DE DESARROLLO CIENTIFICO Y TECNOLOGICO (FONDECYT)

Moneda 1375, Santiago de Chile - casilla 297-V, Santiago 21

Telefono: 2435 4350 FAX 2365 4435

Email: informes.fondecyt@conicyt.cl

INFORME FINAL

PROYECTO FONDECYT INICIACION

OBJETIVOS

Cumplimiento de los Objetivos planteados en la etapa final, o pendientes de cumplir. Recuerde que en esta sección debe referirse a objetivos desarrollados, NO listar actividades desarrolladas.

Nº	OBJETIVOS	CUMPLIMIENTO	FUNDAMENTO
1	Objetivo 2: To evaluate the changes on synaptic activity and neurotransmitter release induced by the tight coupling of the ATP leakage and SO-bA toxicity.	TOTAL	En conjunto a los avances informados previamente (etapa 2011), en esta etapa hemos consolidado las observaciones tendientes a establecer cambios en la sensibilidad a ATP, de las células tratadas con beta-amiloide; lo que sugiere la posibilidad de que la célula/neurona esté experimentando un cambio en el número de receptores funcionales en la membrana o la conformación de los subtipos de receptor presentes en la misma. Por tanto, los cambios observados en la actividad sináptica de la neurona y la liberación de neurotransmisores, son atribuibles, al menos en un porcentaje importante a los cambios en la transmisión purinérgica neuronal.
2	Objetivo 3: To determine the site-directed SO-bA toxicity by colocalization of bA with P2X receptors, neurotransmitter vesicle pools and mitochondrial membranes.	TOTAL	La cuantificación de las imágenes pendientes desde el informe anterior, y los experimentos restantes para lograr el objetivo, han sido completados satisfactoriamente. Estos reafirman las observaciones referidas a que el péptido beta-amiloide tiene una acción tóxica basada prioritariamente en su interacción con la membrana plasmática, debido a que no existe colocalización del péptido fluorescente con marcadores mitocondriales. Adicionalmente la colocalización con estructuras de membrana tiene resultados que sugieren que la localización del péptido es indistinta y no tendría una predilección por áreas específicas de la célula, lo que tiene como consecuencia que no hay una modulación directa de los receptores purinérgicos.

3	Objetivo 4: To determine if overexpression of P2X receptors enhance or potentiate the SO-bA toxicity by using previous parameters (Ca ²⁺ waves, neurotransmitter release, and synaptic activity).	TOTAL	La implementación de los cambios sugeridos por GE, nos permitió trabajar adecuadamente la sobreexpresión de receptores purinergicos, inducida por el peptido amiloide, en un modelo nativo como es la neurona y nos permitió establecer incrementos en la toxicidad acociados a un cambio en la conductancia del Ca ²⁺ intracelular y una inesperada participacion de receptores glutamatérgicos en el proceso.
---	--	-------	--

Otro(s) aspecto(s) que Ud. considere importante(s) en la evaluación del cumplimiento de objetivos planteados en la propuesta original o en las modificaciones autorizadas por los Consejos.

En esta sección del informe no se hace mención particular al objetivo 1, ya que fue informado como logrado en el informe de la etapa 2010, en el analisis global de los resultados se discutirán los resultados en él obtenidos.

Durante esta etapa, el proyecto ha alcanzado su madurez y plenitud, ya que por medio de la consolidación de los resultados obtenidos, ha sido posible apoyar la hipótesis inicialmente planteada; y de forma adicional, generar una batería de resultados fundamentales para la elaboración de una nueva propuesta presentada a la convocatoria regular 2013 de FONDECYT, y que representa una consecuencia lógica de este trabajo. En Paralelo, y también basado en los resultados del proyecto, se ha aceptado (pre-aprobación de una propuesta resumen) por parte de dos instituciones internacionales del área, la postulación a dos concursos, que más allá del resultado final, constituyen un reconocimiento a la calidad del trabajo realizado en el marco de esta investigación. Cabe destacar de la misma forma, que un fiel reflejo de los resultados obtenidos y de la consecución de los objetivos planteados en el proyecto, es la productividad del mismo (ver resultados), la cual ha demostrado cumplir ampliamente con los requisitos que el programa planteaba en sus bases.

Adicionalmente en esta última etapa, y como parte de las actividades de cooperación internacional contempladas en el proyecto, a finales de agosto recibimos la visita de la Dra. María Cano Abad, académica de la Universidad Autónoma de Madrid, con quien consolidamos una colaboración durante todo el desarrollo del proyecto. Dentro de las actividades que realizó la Dra. Cano (ver anexos), podemos mencionar resumidamente las siguientes:

1. Estandarización de nueva metodología de transfección de neuronas hipocampales y líneas celulares.
2. Revisión de resultados obtenidos de la colaboración tanto en el laboratorio de la Dra. Cano en Madrid (visita 2011, informe etapa 2010), como en el laboratorio del Dr. Fuentealba en Concepción (visita 2012, etapa 2011).
3. Actividades de Difusión Científica: Seminario Científico impartido por la Dra. Cano.
4. Visita al Centro de Microscopia Avanzada Bio-Bio dem la Universidad de Concepción .
5. Realización de Experimentos de cuantificación de Ca²⁺ mitocondrial y estudios de distribución espacial de la organela.

Nota Importante: la secuencia de la numeracion de las figuras presentadas en la sección de resultados es secuencial respecto a las figuras de los informes anteriores, esto para facilitar el seguimiento general de los resultados discutidos.

RESULTADOS OBTENIDOS:

Para cada uno de los objetivos específicos, describa o resuma los resultados. Relacione las publicaciones y /o manuscritos enviados a publicación con los objetivos específicos. En la sección Anexos incluya información adicional que considere pertinente para efectos de la evaluación.

La extensión máxima de esta sección es de 5 páginas (letra tamaño 10, Arial o Verdana).

A modo de breve reseña, es importante recordar, que este proyecto contempla el estudio de las alteraciones funcionales y dishomeostáticas que sufren las neuronas y que condicionan el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer; y ha estado dirigido principalmente al estudio de los mecanismos de toxicidad del péptido β -amiloide; y específicamente, al estudio de los mecanismos por los cuales la membrana celular pierde su selectividad, y las consecuencias agudas y crónicas que este proceso conlleva. Ha intentado demostrar cómo la pérdida de moléculas esenciales como el ATP y la activación de receptores purinérgicos (P2X), contribuyen al mecanismo neurodegenerativo del péptido, presentando como línea de investigación derivada, la búsqueda de herramientas farmacológicas que potencialmente puedan impedir o prevenir la toxicidad del péptido amiloide y ser de utilidad en la enfermedad. Cabe destacar que en la etapa previa se había establecido que: (1) El péptido β -amiloide es capaz de inducir alteraciones en la dinámica del Ca^{2+} mitocondrial, lo que lleva asociado un cambio en el pH mitocondrial. (2) Suramina, recuperan elementos importantes de la función sináptica (actividad electrofisiológica, SV2), mientras que BzATP lo pudiese potenciar, confirmando la participación de receptores P2X en la toxicidad de SO- β A. (3) El subtipo P2X₂ sería, según nuestros resultados, el que tendría un rol más importante en los mecanismos compensatorios que se activan ante la presencia de SO- β A. (4) Junto con la falla sináptica inducida por SO- β A, un efecto que es interesante es la falta de capacidad de la célula por mantener un proceso de reciclaje, lo que estaría correlacionado con el desbalance energético que induce SO- β A, producto de su acción a nivel de la membrana plasmática y las consecuencias a nivel de la mitocondria. En función de estas observaciones y de lo establecido en los objetivos del proyecto, durante la etapa 2011 se han obtenido los siguientes resultados:

Goal 2: To evaluate the changes on synaptic activity and neurotransmitter release induced by the tight coupling of the ATP leakage and SO- β A toxicity.

Considerando que los resultados previamente informados respecto de la actividad electrofisiológica y la capacidad excitotóxica celular (Figura 10 y 11), y aquellos relacionados con los incrementos de las transientes de Ca^{2+} intracelular (Figura 5), se correlacionan directamente con una alteración de la capacidad de neurotransmisión de la neurona; recientes resultados obtenidos por microscopia confocal, confirman lo anterior y demuestran además, que la red mitocondrial sufre una profunda reorganización en presencia del péptido β -amiloide (5 μM , 5 min, Figura 16); por tanto, es posible considerar que asociado a la fuga de ATP intracelular, esta "retracción" de la red mitocondrial observada en las imágenes, donde se pasa de un patrón de marcaje fibrilar en condiciones control, a otro "punteado" en la exposición aguda al péptido β A, dejaría al terminal sináptico, completamente desprovisto de un adecuado soporte energético, que impediría el normal reciclaje vesicular, y provocaría la depleción (Figura 7) y falla sináptica observada y descrita en la literatura.

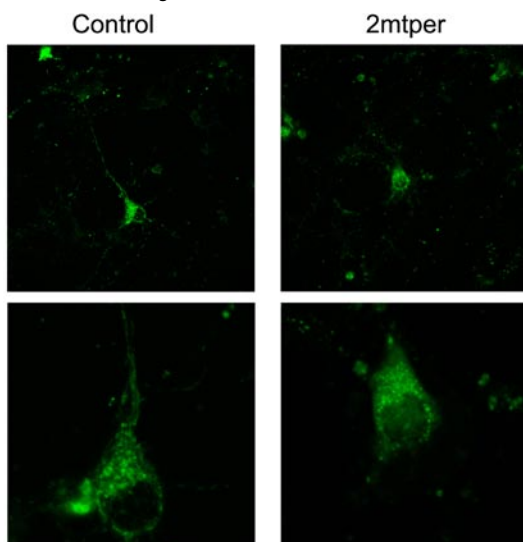


Figura 16. Distribución mitocondrial de neuronas hipocámpales tratadas con péptido β A. El panel izquierdo muestra la distribución de la proteína pericam 2mtper en neuronas controles, en una imagen ampliada (izquierdo inferior), es posible apreciar la naturaleza fibrilar de la red. El tratamiento de las neuronas con β A (5 μM , 5 min), induce una rápida re-organización de la estructura y genera un patrón no fibrilar. **Nótese** que en estas condiciones la marca desaparece en los procesos neuronales.

Este fenómeno, también es posible observarlo en un modelo de expresión heteróloga, como son las células HEK (imágenes no mostradas), lo que da cuenta de que los efectos tóxicos del péptido βA , cursan con una vía final común asociada a la disfunción de la red mitocondrial y de la generación energética. Aunque resulte complejo explicar, porque el fenómeno ocurre en una línea celular que no expresa receptores purinérgicos neuronales, también se debe tener en cuenta que el péptido βA *per se* tiene la capacidad de fomentar el ingreso de Ca^{2+} a la célula, y que esta línea celular no está preparada para manejar cambios de Ca^{2+} como lo hace la neurona en condiciones fisiológicas, por lo cual la susceptibilidad de las células HEK a elevaciones de Ca^{2+} es mucho mayor, por lo que los efectos tóxicos del βA sobre la red mitocondrial (por sobrecarga), se pudiesen manifestar con una mayor intensidad en estas células.

Adicionalmente, la sobre-expresión de receptores $P2X_2$ neuronales (Figuras 14 y 15), se ve reflejada en una sensibilidad incrementada a la aplicación exógena de ATP en neuronas hipocampales (Figura 17A-B), y que curiosamente no se observa en células PC12 (Figura 17B-C), abriendo la posibilidad a que este mecanismo de incremento de la respuesta a ATP, sea selectivo de neuronas. Por otra parte, el incremento en las señales de Ca^{2+} inducidas por ATP en neuronas hipocampales (tratadas con $A\beta$) e incubadas con un bloqueador específico de receptores $P2X_7$ (AZ-10606120, AZ), refuerza la evidencia de una sobre-expresión funcional del receptor $P2X_2$ (Figura 18). Los mayores incrementos de la señal de Ca^{2+} en las neuronas tratadas con $A\beta$, a pesar de que el receptor $P2X_7$ ha sido previamente bloqueados (uso de AZ), demuestran que la presencia de ATP (fugado desde el citosol, por ejemplo) está activando un mayor número de receptores ($P2X_2$), y podrá ser uno de los elementos relevantes en el fomento de una elevación masiva y sostenida del Ca^{2+} (sobrecarga), a través de este. Considerando todo lo anterior, parece demostrarse una secuencia lógica de eventos que finalmente condicione la muerte neuronal. Estas aproximaciones experimentales plantean además, una arista muy interesante en el modelo: como se observa en los registros electrofisiológicos de la Figura 17A (y en otra batería de registros no mostrados), las corrientes inducidas por ATP en neuronas pretratadas con $A\beta$ (24 h) muestran cambios en la cinética de sus corrientes, un fenómeno atribuido en la literatura, a la formación de "megacanales" producto de la unión de uno o más subtipos de $P2XR$ presentes en la membrana (Coddou, 2011; North, 2010), lo que se podría correlacionar con los incrementos sustantivos de Ca^{2+} observados en la Figura 18, pero que requiera de un profundo y más detallado estudio, pues la formación de estas estructuras no está descrita en este modelo de estudio.

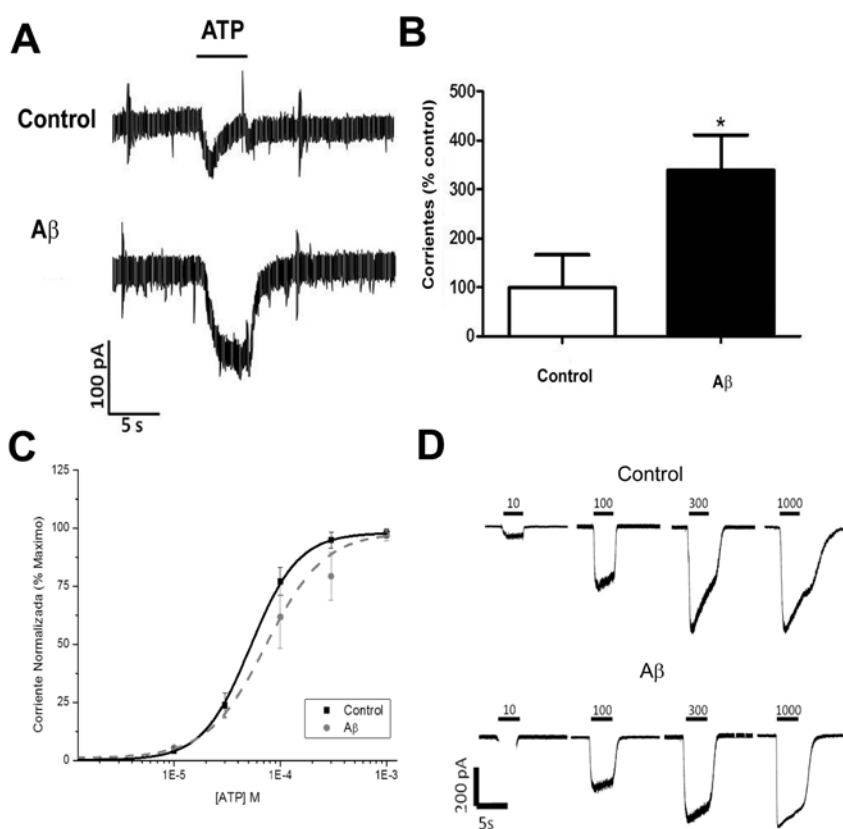
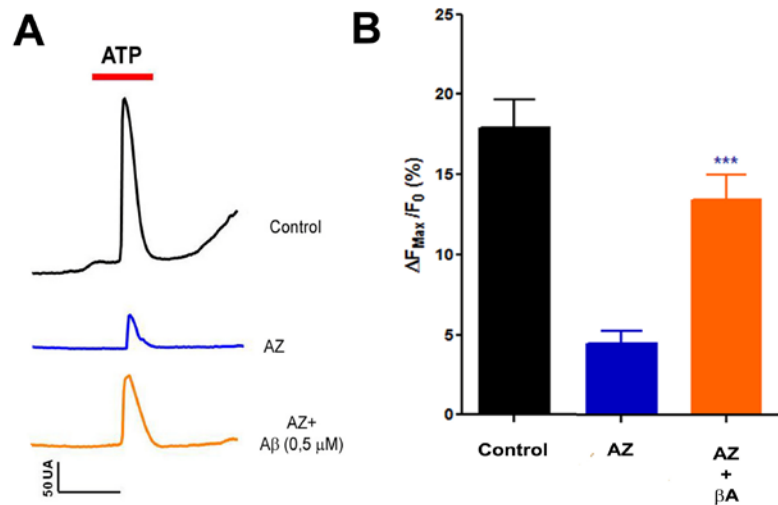


Figura 17. Efectos de la incubación crónica con péptido β -amiloide sobre las corrientes inducidas por ATP exógeno. **A.** registros originales de corrientes purinérgicas inducidas por ATP (100 μM , 5 s) en neuronas hipocampales (18 DIV) control (trazo superior) y tratadas con péptido β -amiloide (0,5 μM , 24 h, trazo inferior). **B.** Cuantificación de la amplitud máxima (I_{MAX}) de las corrientes observadas en A (n= 7). **C.** Curva concentración-respuesta de corrientes purinérgicas inducidas por ATP (0.001-1000 μM) en células PC12 en las condiciones de A (n=7). **D.** Registros electrofisiológicos originales de corrientes purinérgicas obtenidas en células PC12. * $p < 0,05$.

Figura 18. Efectos del bloqueador purinérgico AZ-10606120 sobre las señales de Ca^{2+} inducidas por ATP en neuronas incubadas con $\text{A}\beta$. A. Registros originales de incrementos en el Ca^{2+} citosólico inducidas por ATP (100 μM) en condiciones control (línea negra); en neuronas tratadas con AZ-10606120 (10 nM, línea azul) y en neuronas tratadas con AZ-10606120, y previamente incubadas con $\text{A}\beta$ (0,5 μM , 24 h, línea naranja). B. Cuantificación de la Fluorescencia alcanzada por un pulso de ATP (100 μM) en las condiciones de A y referidos al incremento máximo alcanzado con un estímulo de una solución de alto K^+ (60 mM, n =6). *** $p < 0,001$.



Goal 3:.-To determine the site-directed SO- βA toxicity by colocalization of βA with P2X receptors, neurotransmitter vesicle pools and mitochondrial membranes.

Los resultados obtenidos durante esta etapa permiten revocar el análisis planteado en el informe anterior, respecto de que la sobreexpresión del receptor P2X₂ no fuese capaz de insertarse en la membrana, y quedarse así secuestrado en citosol (pag 9 informe 2011, Figura 14); los resultados recientes permiten afirmar por medio de experimentos funcionales, que estos receptores sobreexpresados están activos en la membrana celular (Figura 18), ya que para generar las respuestas fisiológicas esperadas, ello deben estar correctamente ensamblados en la membrana celular. Hemos realizado además, una batería de estudios de colocalización para evaluar una posible interacción específica entre βA , receptores P2X u otras estructuras claves de la sinapsis. Como muestra de forma resumida la Figura 19, utilizando un péptido βA fluorescente y anticuerpos específicos para diferentes proteínas de relevancia sináptica, se ha determinado que βA no colocaliza con el receptor P2X₂, tampoco con SV-2, ni con clatrina. De forma paralela, utilizando el pericam 2mtper y la sonda mitotracker, pudimos establecer que tampoco existe una colocalización entre el péptido βA y la red mitocondrial de la célula (Figura 20), lo que refirma los datos mostrados en la figura 9, y que apuntan a que los efectos citotóxicos de βA están asociados a una interacción previa con la membrana plasmática, como lo demuestra el intenso marcaje periférico en las células incubadas con el péptido βA fluorescente (marcaje anular), lo que permitiría descartar a su vez, una acción directa sobre estructuras subcelulares, independientemente de que la red mitocondrial se vea fuertemente afectada por la acción de βA (Figura 16)

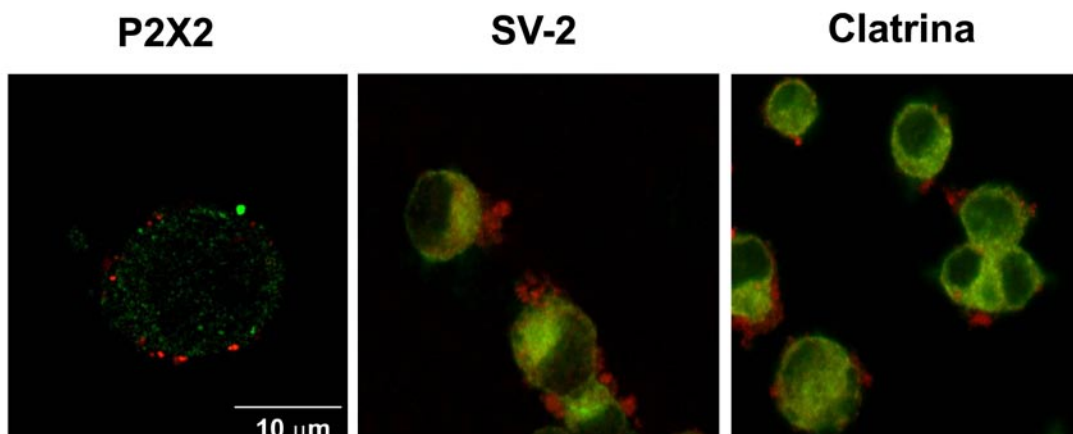


Figura 19. Estudios de colocalización del péptido βA fluorescente con estructuras sinápticas de relevancia funcional. La figura muestra imágenes confocales de células incubadas con el péptido βA fluorescente (rojo) e

inmunomarcadas con anticuerpos específicos para P2X₂ (panel izquierdo, verde), para SV-2 (panel central, verde) y para clatrina (panel derecho, verde), no observándose colocalización con ninguna de las proteínas marcadas. Nótese que el péptido mantiene una distribución de marca anular, sugiriendo siempre una interacción en distintas regiones de la membrana plasmática.

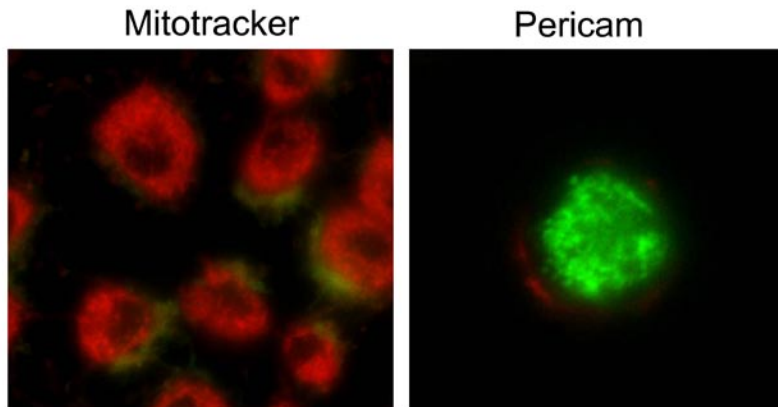


Figura 20. Estudios de colocalización del péptido βA fluorescente (βA_f) con la red mitocondrial. El panel de la izquierda muestra el marcaje de la mitocondria con la sonda mitotracker (rojo) y el βA_f (verde); mientras que el panel de la derecha muestra la fluorescencia de la sonda pericam 2mtpcr (verde) y el βA_f (rojo). Nótese que en ambos casos y al igual que en la Figura 19 el βA_f muestra un marcaje anular sobre la periferia de la célula que permite asumir su interacción amplia e indiscriminada con la membrana plasmática.

Goal 4: To determine if overexpression of P2X receptors enhance or potentiate the SO- βA toxicity by using previous parameters (Ca^{2+} waves, neurotransmitter release, and synaptic activity).

Como ya se ha comentado ampliamente, la sobre expresión de receptores P2X₂ ha demostrado condicionar de manera importante la toxicidad del péptido βA , demostrándose por las diferentes técnicas utilizadas, que las respuestas celulares se encuentran incrementadas en presencia de este estímulo tóxico, y que la modulación de los receptores sobre-expresados por medio de diferentes bloqueadores utilizados (suramina, PPADs, AZ), evita o revierte en forma parcializada, los efectos deletéreos sobre las neuronas. La reafirmación de estas observación queda de manifiesto cuando se cuantificó el inmuno-marcaje realizado con anticuerpos anti P2X₂ en neuronas de hipocampo (Figura 21A), que muestran lo significativo del incremento en la densidad de receptores; mientras que es posible observar la reversión de esta sobre-expresión con el uso de suramina. Adicionalmente, el uso de PPADs (3-10 μM), un antagonista no selectivo de receptores P2X, vuelve a demostrar que el bloqueo de estos receptores sobre-expresados evita la reducción de la viabilidad neuronal frente a la incubación crónica (24 h) con el péptido βA (Figura 21B), mientras que la preservación de las proteínas sinápticas clave para la función de neurotransmisión, como SV-2 (Figura 21C), también se manifiesta en presencia de este bloqueador.

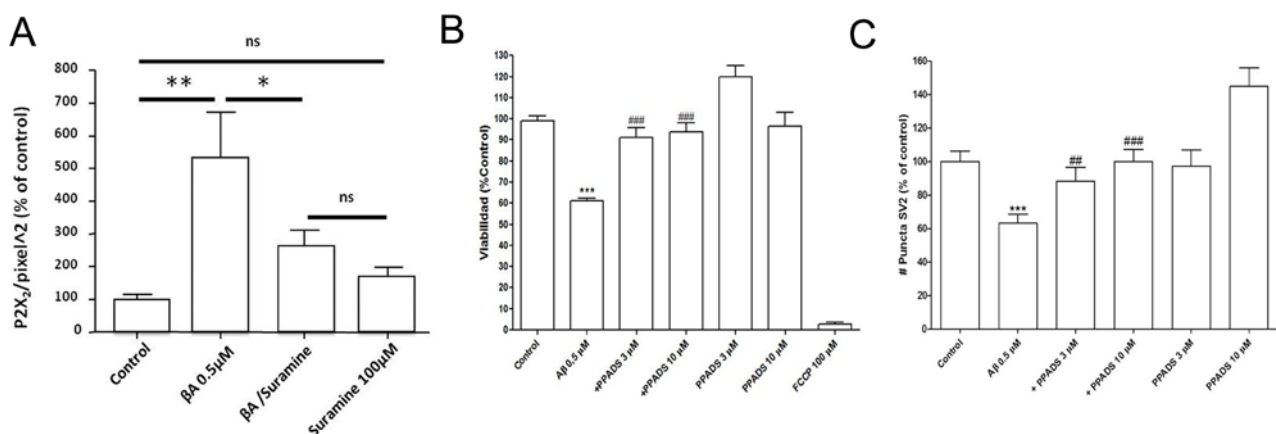


Figura 21: Efectos de moduladores purinérgicos sobre la toxicidad del péptido βA en neuronas con sobreexpresión de receptores P2X₂. **A.** Cuantificación de la inmuno-fluorescencia de P2X₂ en neuronas hipocampales incubadas crónicamente con péptido βA (0,5 μM , 24 h); + suramina (100 μM); y suramina sola (n=8). **B.** Cuantificación de la viabilidad celular por medio de la técnica de MMT en neuronas hipocampales tratadas con βA ; +PPADs (3 y 10 μM) y con un control positivo (FCCP, 20 μM , n=5). **C.** Cuantificación de la inmuno-fluorescencia de la proteína SV-2 en

presencia del protocolo experimental de B. Nótese que en ambas pruebas (B y C) existe un efecto positivo del bloqueo de la sobreexpresión de P2X₂ (n=6).

Proyecciones del trabajo presentado:

Como toda investigación científica, este proyecto a permitido generar varias líneas de investigación complementarias, alguna de las cuales han dado origen a nuevas propuestas científicas presentadas (ver informe sección logros). Dentro de este contexto cabe señalar que en el desarrollo de los protocolos experimentales de corrientes y señales de Calcio, nos propusimos utilizar como control positivo, glutamato, lo que nos trajo aristas inesperadas dentro de nuestra planificación inicial. De los experimentos electrofisiológicos tendientes a cuantificar los cambios en las corrientes purinérgicas inducidas por ATP (100 μ M, Figura 17), se utilizó glutamato como un control positivo de respuesta supramáxima (100 y 1000 μ M). Al analizar las respuestas de neuronas tratadas con péptido β A (0,5 μ M, 24 h) y estimuladas con glutamato, fue posible observar un cambio muy significativo en la cinética de inactivación de las corrientes evocadas (Figura 22A), lo que se presentó como una respuesta inesperada, y que pudiese sugerir que los receptores glutamatérgicos están experimentando algún tipo de cambio frente a la toxicidad de β A, sin cambiar la intensidad máxima de las corrientes (Figura 22 B), los cambios cinéticos en la desensibilización de los receptores, sugiere que la carga (en pC) introducida por el receptor en presencia de β A es mucho mayor, y sin duda que esto tendría una repercusión directa en el estado general de la neurona. Sin un mayor sustento experimental adicional, y basados en la evidencia bibliográfica, lo único que podemos postular al respecto, es que en las condiciones experimentales utilizadas y en la presencia de β A, la neurona está experimentando algún fenómeno de recambio de subunidades por ejemplo en el receptor de NMDA, lo que ha sido descrito en la literatura (subunidad N2B). Pero es sólo una explicación especulativa sobre esta observación. Preguntas como por ejemplo ¿qué relación existiría entre los cambios en la transmisión purinérgica (P2X₂) y la glutamatérgica?, ¿qué tipo de receptor sensible a glutamato es efectivamente el involucrado?, serán el parte de los objetivos a desarrollar en la siguiente propuesta presentada.

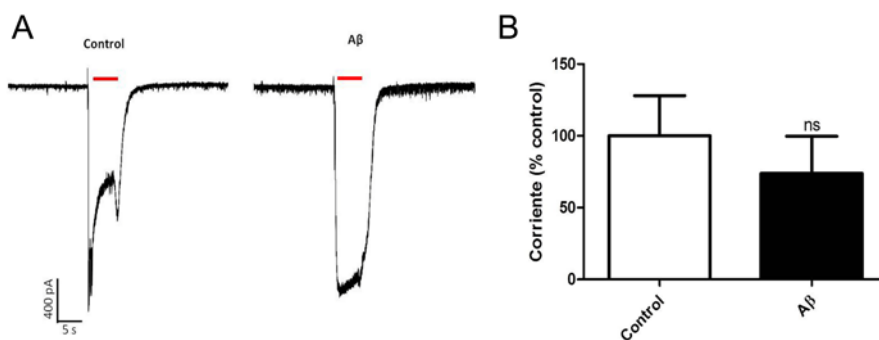


Figura 22. Efectos de la incubación crónica del péptido β A sobre las corrientes glutamatérgicas neuronales. A. Registros originales de las corrientes glutamatérgicas evocadas por 100 μ M de glutamato (2 s, línea roja) en neuronas de hipocampo controles (izquierda) y neuronas incubadas con el péptido β A (24 h, 0,5 μ M, derecha). B. Cuantificación de las intensidades máximas de las corrientes (I_{MAX}) mostradas en A (n=4).

CONCLUSIONES

De los resultados experimentales obtenidos en esta etapa, podemos concluir los siguientes puntos:

- El péptido β -amiloide es capaz de inducir la fuga de ATP desde la neurona a través de la formación de un poro no selectivo en la membrana celular.
- La fuga de ATP y la reorganización de la red mitocondrial favorecen la pérdida de la neurotransmisión y depleción del terminal sináptico por la carencia de ATP.
- El ATP liberado induce una sobre-expresión de receptores purinérgicos del subtipo P2X₂, que potencian la dishomeostasis del Ca²⁺ inducida por β A, e incrementan la toxicidad y la muerte neuronal.
- La neurotoxicidad del péptido β -amiloide no ha demostrado tener un efecto sitio-específico, ya que no se pudo demostrar colocalización con ninguno de los elementos estructurales estudiados (SV-2, Clatrina, P2X₂, mitocondria).
- Finalmente, la falla en el manejo del Ca²⁺, fomentada por receptores P2X, provoca cambios profundos en la funcionalidad de la célula y su capacidad tamponadora del calcio, y esto podría involucrar a los receptores glutamatérgicos en las etapas crónicas de la toxicidad de β A.

DESTAQUE OTROS LOGROS DEL PROYECTO TALES COMO:

- Estadías de investigación.
- Actividades de difusión y/o extensión en la temática del proyecto.
- Cualquier otro logro no contemplado en los ítem anteriores y que Ud. quiera destacar.

I. Estadías de investigación.

- a. Durante Marzo y abril del año 2011, el investigador principal del proyecto desarrolló una estancia en la Universidad Autónoma de Madrid, en el marco de las actividades de colaboración internacional (ver informe etapa 2011, paginas 3-4).
- b. En el mismo contexto, durante el presente año, se ha realizado la estancia de investigación de la Dra. María Cano Abad como parte del mismo ítem de colaboración internacional (ver sección correspondiente).
- c. Las participaciones en los congresos de la Society of Neuroscience, a juicio de este IP, tiene un impacto similar, producto de la amplia interacción con diferentes investigadores de mucho prestigio internacional, las conversaciones a pie de poster, o las visitas a sus respectivos trabajos han permitido establecer importantes mejoras en el trabajo realizado, lo cual sin el apoyo de este proyecto hubiese sido imposible, y adicionalmente ha permitido la generación de instancias de colaboración (Ver anexos carta Dr. Egan).

II. Actividades de Difusión:

- a. **Participación en el programa 1000 científicos 1000 aulas.** En el contexto del trabajo realizado en este proyecto el PI ha participado anualmente en esta actividad, procurando llevar la ciencia a los lugares con menos acceso directo a los centros universitarios, así se han visitado colegios en las comunas de Río Claro, Yumbel, Los Ángeles, Coronel y San Pedro de la Paz, los que han generado un impacto muy positivo en los estudiantes.
- b. **Charlas a la comunidad.** En la convicción de este PI sobre la importancia de la difusión a público general, se han impartido varias charlas de difusión, cabe señalar las charlas sobre "*Avances en el estudio de la Enfermedad de Alzheimer*", para dos instituciones: Agrupación de Alzheimer-Concepción (Enero 2012), y Agrupación de Alzheimer-Los Angeles (Mayo 2012), y a lo menos 3 entrevistas en radios locales.
- c. **Charlas Científicas.** Se han impartido charlas de difusión de los resultados del proyecto, en el Centro de Microscopía Avanzada-UdeC, en la Universidad San Sebastián (Sede Concepción) y en la Universidad de la Frontera (Temuco).

III. Otros logros:

- a. **Premio Henry Nestlé 2011.** Parte de los resultados obtenidos con este proyecto permitieron al grupo de investigación ganar el premio Henry Nestlé en la categoría "Ciencia y Tecnología de los Alimentos" por nuestro trabajo publicado en *Journal Neuroscience* en 2011 (ver productos y anexos), lo cual representa un enorme reconocimiento nacional a la calidad de la ciencia y de los resultados científicos del grupo y el proyecto.
- b. **Apoyo Internacional.** Producto de la estancia en España y de la interacción con científicos en SfN, dos investigadores de enorme prestigio internacional conocieron nuestros resultados y accedieron a apoyar nuestra postulación al programa regular 2013 de Fondecyt, lo que demuestra el interés de otros científicos en el trabajo realizado (ver anexos: carta Dr. Egan y Dr. Gandia).
- c. **Postulación a fondos internacionales.** De la misma manera, los resultados obtenidos en el proyecto han permitido presentar "Letter of intent" (LOIs) tanto a la *Alzheimer Drug Discovery Foundation* y a la *Alzheimer Association*, y en ambos casos se han aprobado y se ha autorizado a la presentación de las propuestas completas, lo que también representa un reconocimiento a la actividad científica desarrollada y los resultados obtenidos; el interés de estas mega-fundaciones internacionales ya por sí, es un reconocimiento importante. Se está a la espera del término del proceso de evaluación en ambas instancias.
- d. **I+D+i.** Dentro de las actividades de difusión y de las proyecciones tecnológicas que tienen parte de los datos obtenidos en este trabajo, el PI ha sido invitado a participar en un grupo de trabajo del FIA, en el ministerio de agricultura, el cual pretende dar valor agregado a productos nacionales por medio de investigación básica aplicada al desarrollo de productos.
- e. **Publicación en colaboración científica.** Dentro de las actividades de colaboración científica este proyecto ha participado en tres papers tangenciales a sus objetivos, uno de ellos informado en la etapa anterior, otro que ya ha sido aceptado en *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* y otro que ya ha enviado las respuestas a los referees de *Journal of Biochemistry* y se está a la espera de la decisión final.

COOPERACIÓN INTERNACIONAL

Nº Proyecto: 11090091
Nombre Colaborador (a) Extranjero (a): MARIA CANO ABAD
Afiliación Institucional Actual: UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
Fechas de estadía Desde :26/08/2012 Hasta :02/09/2012

Describa las actividades realizadas y resultados obtenidos. Destaque su contribución al logro de los objetivos del proyecto. Si es pertinente, indique las publicaciones conjuntas generadas, haciendo referencia a lo informado en la etapa Productos. Agregue en la etapa anexos la información necesaria.

La visita de la Dra. María Cano Abad, a nuestro laboratorio representa la consolidación de una colaboración que se inició con este proyecto y que ha permitido la interacción del IP con el grupo de la Dra. Cano (año 2011) y de Ella con los alumnos de nuestro grupo de investigación, lo que sin duda enriquece la formación de los estudiantes y les permite obtener otra visión del abordaje experimental de los problemas planteados.

Dentro de las actividades específicas que la profesora desarrolló durante su estadía, se destacan:

1. Estandarización de nueva metodología de transfección de neuronas hipocampales y líneas celulares. Durante la visita de la Dra. Cano trabajamos en implementar técnicas de transfección transiente con diferentes variaciones experimentales que nos permitieran sobreexpresar plasmidios de receptores o sensores de calcio, especialmente en neuronas. Se logró alcanzar una eficiencia del 40% de transfección en neuronas de hipocampo, lo que se considera un rendimiento de alta eficiencia y nos permitió mejorar las aproximaciones experimentales de nuestro proyecto.

2. Revisión de resultados obtenidos de la colaboración tanto en el laboratorio de la Dra. Cano en Madrid (visita 2011), como en el laboratorio del Dr. Fuentealba en Concepción (visita 2012), lo que ha permitido configurar un artículo científico que se encuentra en su fase avanzada de redacción y que será enviado a evaluación en el transcurso del presente año.

3. Charla de Difusión científica. con el fin de dar difusión a las actividades del proyecto, de la misma forma que el IP dictó una conferencia en la Universidad Autónoma de Madrid para mostrar los avances que ese momento tenía el proyecto, La Dra. Cano ha impartido una charla científica titulada “ Estudio de las señales de Calcio en Organelas intracelulares, la nueva era en la aplicación de GFPs”, charla que sedictó el día jueves 30 de agosto de 2012, en la Fac. de Cs. Biológicas a un público compuesto por unos 30 científicos y 60 estudiantes de pre y post grado de la Facultad (aproximadamente).

4. Visita al Centro de Microscopia Avanzada Bio-Bio. La implementación de este centro de microscopía avanzada, ha significado un gran aporte a los proyectos de investigación de la universidad de Concepción y especialmente para este proyecto; por ello, La Dra. Cano ha desarrollado una visita al CMA con el objetivo de intercambiar su experiencia en sondas fluorescentes sitio-dirigidas con el personal del Centro, generado un intercambio de información, métodos y técnicas que han sido positivamente evaluadas por ambas partes. y que además nos ha permitido diseñar, discutir y las mejores formas de maximizar el aprovechamiento de estos recursos de última generación.

5. Realización de Experimentos de cuantificación de Ca²⁺ mitocondrial y estudios de distribución espacial de la organela. una vez alcanzado el objetivo de una transfección eficiente y funcional, hemos realizado con la Dra. Cano, y en conjunto con los estudiantes del proyecto, experimentos enfocados a estudiar los cambios en el manejo del Ca²⁺ mitocondrial y la distribución de las organelas en modelos neuronales y líneas celulares, como también una arista de los experimentos hechos en Madrid, referidos a la reorganización de la red mitocondrial cuando las células son expuestas al péptido beta-amiloide.

El proyecto ha visto beneficiado su desarrollo, producto de que la colaboración de hemos establecido, permite acceder a una red de investigadores internacionales relacionados en el área del estudio de las señales intracelulares de Ca²⁺ citosólico, como por ejemplo el Dr. Pozzan, lo que abre un abanico de posibilidades para futuras colaboraciones y perfeccionamientos del grupo de investigación formado al alero de este Proyecto.

En particular, como se ha mencionado, la puesta a punto de la técnica de medida de Ca²⁺ en la matriz mitocondrial, constituye un avance significativo ya que pocos laboratorios en el mundo disponen de las herramientas que la Dra. Cano ha importado a nuestro laboratorio. Esto nos posicionará en la frontera del conocimiento en cuanto a las formas de estudiar las señales de calcio. Con la medida de Ca²⁺ en la matriz mitocondrial podremos explorar la influencia del péptido Ab sobre esta organela clave en la muerte celular, pero sin duda también se ha transformado en una herramienta útil para otros estudios derivados de este

proyecto como por ejemplo, lo que dice relación con la reorganización de la red mitocondrial.

En suma, hemos elaborado una red de colaboración entre ambos grupos, cuyo interés se centrará en la búsqueda de potenciales fármacos para el tratamiento del Alzheimer así como el entendimiento del mecanismo citotóxico del péptido Ab, campo de investigación en que ambos grupos tienen intereses complementarios y que ya el año pasado nos permitió postular al programa CYTED para financiar la red, pero que no fue priorizada en ese momento, pero que atendidos los comentarios de los revisores, ha permitido este año 2012 volver a presentar una propuesta y nos encontramos a la espera de la resolución de la nueva aplicación presentada este año y que involucraría a parte de nuestros grupos respectivos, 4 grupos chilenos y otros 12 iberoamericanos.

PRODUCTOS

ARTÍCULOS

Para trabajos en Prensa/ Aceptados/Enviados adjunte copia de carta de aceptación o de recepción.

Nº : 1
Autor (a)(es/as) : Fuentealba J, Muñoz B, Yévenes G, Moraga-Cid G, Pérez C, Guzmán L, Rigo JM, Aguayo LG.
Nombre Completo de la Revista : Neuropharmacology
Título (Idioma original) : Potentiation and Inhibition of Glycine Receptors by tutin
Indexación : ISI
ISSN : 10.1016/j.neuropharm
Año : 2011
Vol. : 60
Nº : 2-3
Páginas : 453-459
Estado de la publicación a la fecha : Publicada
Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

Innova Bio Bio (05-B1-397L7),DIUC-UdeC (208.033.102.-1.0.),CONICYT ACT 04 and PBCT Nro 7 (Conicyt-World Bank).

Envía documento en papel : sí
Archivo(s) Asociado(s) al artículo :
Fuentealba_et_al_2011_tutin3.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_articulos/descarga/12887489/11090091/2011/25266/1/

Nº : 2
Autor (a)(es/as) : Pérez C, Becerra J, Manríquez-Navarro P, Aguayo LG, Fuentealba J, Guzmán JL, Joseph-Nathan P, Jiménez V, Muñoz MA, Silva M.
Nombre Completo de la Revista : Chemical Pharmacological Bulletin (Tokyo).
Título (Idioma original) : Inhibitory activities on mammalian central nervous system receptors and computational studies of three sesquiterpene lactones from *Coriaria ruscifolia* subsp. *ruscifolia*.
Indexación : ISI
ISSN : 0009-2363
Año : 2011
Vol. : 59

Nº : 2
Páginas : 161-165
Estado de la publicación a la fecha : Publicada
Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

DIUC-Patagonia205.111.45-ISP. Proyecto Anillo ADI-38, Proyecto INNOVA BIO
BIO 05B1397L7

Envía documento en papel : si

Archivo(s) Asociado(s) al artículo :

perez_et_al_2011_(Chem_Pharm_Bull).pdf

http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_articulos/descarga/12887489/11090091/2011/25268/1/

Nº : 3

Autor (a)(es/as) : Fuentealba, J.; Dibarrart, A.; Saez-Orellana, F.; Fuentes-Fuentes, MC.; Oyanedel, CN.; Guzman, J.; Perez, C.; Becerra, J.; Aguayo, LG.

Nombre Completo de la Revista : Journal Alzheimer Disease

Título (Idioma original) : Synaptic Silencing and Plasma Membrane dyshomeostasis Induced by Aristotelia chilensis enriched extract

Indexación : ISI

ISSN : 1387-2877/12

Año : 2012

Vol. : 31

Nº :

Páginas : 879-889

Estado de la publicación a la fecha : Publicada

Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

Fondecyt 1100502 (LGA).

Envía documento en papel : no

Archivo(s) Asociado(s) al artículo :

JAD120229.pdf

http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_articulos/descarga/12887489/11090091/2011/25269/1/

Nº : 4

Autor (a)(es/as) : Fuentealba J, Dibarrart AJ, Fuentes-Fuentes MC, Saez-Orellana F, Quiñones K, Guzmán L, Perez C, Becerra J, Aguayo LG.

Nombre Completo de la Revista : Journal Neuroscience Research

Título (Idioma original) : Synaptic failure and adenosine triphosphate imbalance induced by amyloid- β aggregates are prevented by blueberry-enriched polyphenols extract.

Indexación : ISI

ISSN : 10.1002/jnr.22679

Año : 2011

Vol. : 89

Nº : 9
Páginas : 1499-1508

Estado de la publicación a la fecha : Publicada

Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

DIUC 208.033.102-1.0, Innova BioBio 05-B1-397L7; Anillo ACT04

Envía documento en papel : si

Archivo(s) Asociado(s) al artículo :

Fuentealba_et_al_2011_(JNR).pdf

http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_articulos/descarga/12887489/11090091/2011/26067/1/

OTRAS PUBLICACIONES / PRODUCTOS

Nº : 1

Autor (a)(es/as) : Jorge Fuentealba Arcos

Título (Idioma original) : Synaptic Failure and ATP Imbalance Induced by Amyloid-b Aggregates are Prevented
by Blueberry Enriched Polyphenols Extract

Tipo de publicación o producto : Seminario/Taller/Curso

ISBN :

Editor (es) (Libro o Capitulo de libros) :

Nombre de la editorial /Organización :

País : ESPANA

Ciudad : Madrid

Fecha : Abril - 2011

Año :

Vol. :

Nº :

Páginas :

Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

no

Envía documento en papel : no

Archivo(s) Asociado(s) al artículo :

Nº : 2

Autor (a)(es/as) : Fuentealba, J

Título (Idioma original) : Falla sinaptica en la Enfermedad de Alzheimer: mecanismos de la perdida de comunicacion que inician la neurodegeneracion

Tipo de publicación o producto : Seminario/Taller/Curso

ISBN :

Editor (es) (Libro o Capitulo de libros) :

Nombre de la editorial /Organización :

País : CHILE
Ciudad : Temuco
Fecha : Diciembre - 2011
Año :
Vol. :
Nº :
Páginas :
Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

Envía documento en papel : no
Archivo(s) Asociado(s) al artículo :

Nº : 3
Autor (a)(es/as) : Fuentealba, J.
Título (Idioma original) : Señales intracelulares de Ca²⁺: Contribucion a la Neurodegeneracion
Tipo de publicación o producto : Seminario/Taller/Curso
ISBN :
Editor (es) (Libro o Capitulo de libros) :
Nombre de la editorial /Organización :
País : CHILE
Ciudad : Concepcion
Fecha : Enero - 2012
Año :
Vol. :
Nº :
Páginas :
Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

Envía documento en papel : no
Archivo(s) Asociado(s) al artículo :

Nº : 4
Autor (a)(es/as) : Fuentealba J
Título (Idioma original) : En la busqueda de alternativas para tratar la enfermedad de Alzheimer
Tipo de publicación o producto : Seminario/Taller/Curso
ISBN :
Editor (es) (Libro o Capitulo de libros) :
Nombre de la editorial /Organización :
País : CHILE
Ciudad : Asociacion de Alzheimer-Concepcion

Fecha : Enero - 2012

Año :

Vol. :

Nº :

Páginas :

Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

Envía documento en papel : no

Archivo(s) Asociado(s) al artículo :

CONGRESOS

Nº : 1

Autor (a)(es/as) : Dibarrart, A.; Fuentes-Fuentes, MC.; Quiñonez, K; Guzmán L.; Aguayo, LG.; Fuentealba, J.

Título (Idioma original) : FUGA DE ATP INTRACEULULAR INDUCIDA POR PÉPTIDO -AMILOIDE MODULA SU TOXICIDAD DE FORMA AUTOCRINA EN NEURONAS HIPOCAMPALES

Nombre del Congreso : XXXII Congreso Anual de la Sociedad de Farmacología de Chile

País : CHILE

Ciudad : Valdivia

Fecha Inicio : 03/11/2010

Fecha Término : 06/11/2010

Nombre Publicación :

Año :

Vol. :

Nº :

Páginas :

Envía documento en papel : si

Archivo Asociado :

Dibarrart_et_al_2010_(SOFARCHI).pdf

http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_congresos/descarga/12887489/11090091/2011/36567/1/

Nº : 2

Autor (a)(es/as) : F. J. SÁEZ-ORELLANA, A. DIBARRART, M. C. FUENTES-FUENTES, C. N. OYANEDEL, L. GUZMÁN, L. G. AGUAYO, *J. FUENTEALBA;

Título (Idioma original) : Synaptic failure and cell death induced by Aβ are partially prevented by extract obtained from Chilean berry (Aristotelia chilensis)

Nombre del Congreso : Neuroscience 2011, Annual Meeting of Society of Neuroscience

País : ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Ciudad : Washinton

Fecha Inicio : 12/11/2011

Fecha Término : 16/11/2011
Nombre Publicación :
Año :
Vol. :
Nº :
Páginas :
Envía documento en papel : si
Archivo Asociado :
Saez-Orellana_et_al_2011_(SfN).pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_congresos/descarga/12887489/11090091/2011/36568/1/

Nº : 3
Autor (a)(es/as) : J. FUENTEALBA, A. J. MONERO-ORTEGA, M. C. FUENTES-FUENTES, *F. J. SÁEZ-ORELLANA, A. G. GARCIA, L. G. AGUAYO, M. F. CANO-ABAD;
Título (Idioma original) : mitochondrial Ca²⁺ overload induced by A β ; soluble oligomers contribute to synaptic failure and cell death
Nombre del Congreso : Neuroscience 2011, Annual Meeting of Society of Neuroscience
País : ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Ciudad : Washington
Fecha Inicio : 12/11/2011
Fecha Término : 16/11/2011
Nombre Publicación :
Año :
Vol. :
Nº :
Páginas :
Envía documento en papel : si
Archivo Asociado :
fuatealba_et_al_2011_(sFn).pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_congresos/descarga/12887489/11090091/2011/36569/1/

Nº : 4
Autor (a)(es/as) : F. J. SEPULVEDA, R. W. PEOPLES², J. FUENTEALBA, C. OPAZO, L. G. AGUAYO
Título (Idioma original) : The membrane perforation induced by A β ; can be modulated by membrane levels of NR2B and LRP6 proteins
Nombre del Congreso : Neuroscience 2011, Annual Meeting of Society of Neuroscience
País : ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Ciudad : Washington
Fecha Inicio : 12/11/2011
Fecha Término : 16/11/2011
Nombre Publicación :

Año :

Vol. :

Nº :

Páginas :

Envía documento en papel : si

Archivo Asociado :

sfn2011_-_fdo_sepulveda.pdf

http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_congresos/descarga/12887489/11090091/2011/36570/1/

Nº : 5

Autor (a)(es/as) : Oyanedel, C.N.; Fuentes, M.C.; Araya, J.A., Sáez F.; Becerra, J; Aguayo, L.G; Fuentealba, J..

Título (Idioma original) : EXTRACTO DE MAQUI ENRIQUECIDO EN POLIFENOLES PREVIENE EL EFECTO SINAPTOTÓXICO PROVOCADO POR PEQUEÑOS AGREGADOS DEL PÉPTIDO Aβ1-40, EN UN MODELO IN VITRO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Nombre del Congreso : XXXIII congreso Anual de la Sociedad de Farmacología de Chile

País : CHILE

Ciudad : Olmue

Fecha Inicio : 16/11/2011

Fecha Término : 19/11/2011

Nombre Publicación :

Año :

Vol. :

Nº :

Páginas :

Envía documento en papel : no

Archivo Asociado :

Resumen_COS_-_SOFARCHI_2011.pdf

http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_congresos/descarga/12887489/11090091/2011/36571/1/

Nº : 6

Autor (a)(es/as) : Fuentes-Fuentes, M.C.; Dibarrart, A.; Oyanedel, C.N.; Sáez-Orellana, F.; Araya JA., Guzmán, L.; Aguayo, L.G; Fuentealba, J.

Título (Idioma original) : CONTRIBUCIÓN DE LA TRANSMISIÓN PURINÉRGICA EN LA SINAPTOTOXICIDAD INDUCIDA POR OLIGÓMEROS SOLUBLES DEL PÉPTIDO Aβ EN NEURONAS HIPOCAMPALES.

Nombre del Congreso : XXXIII Reunión ANula de la Sociedad de Farmacología de Chile

País : CHILE

Ciudad : Olmue

Fecha Inicio : 16/11/2011

Fecha Término : 19/11/2011

Nombre Publicación :

Año :
Vol. :
Nº :
Páginas :
Envía documento en papel : no
Archivo Asociado :
SOFARCHI_2011_Cecilia.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_congresos/descarga/12887489/11090091/2011/36572/1/

Nº : 7
Autor (a)(es/as) : FUENTEALBA, J; SÁEZ-ORELLANA,F.; OYANEDEL, CN.; ARAYA, J.; BRINTRUP, C.; GUZMÁN, JL.; AGUAYO, LG.
Título (Idioma original) : P2X2 receptors contribute to neuronal membrane dishomeostasis on AD.
Nombre del Congreso : Neuroscience 2012, Annual Meeting of Society of Neuroscience
País : ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Ciudad : New Orleans
Fecha Inicio : 11/10/2012
Fecha Término : 17/10/2012
Nombre Publicación :

Año :
Vol. :
Nº :
Páginas :
Envía documento en papel : no
Archivo Asociado :
fuentealba_et_al_SfN_2012.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_congresos/descarga/12887489/11090091/2011/37109/1/

confirmacion_SfN_2012.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_congresos/descarga/12887489/11090091/2011/37109/2/

Nº : 8
Autor (a)(es/as) : Fuentealba, J.; Saez-Orellana, FJ.; Fuentes-Fuentes, MC.; Oyanedel, CN.; Dibarrart, A.; Guzman, L.; Aguayo, LG.;
Título (Idioma original) : Contribución del la trasmision purinergica en los efectos neurotoxicos del peptido beta-amiloide en un modelo de AD
Nombre del Congreso : VI Congreso Iberoamericano de Alzheimer
País : CHILE
Ciudad : Santiago
Fecha Inicio : 18/10/2012
Fecha Término : 21/10/2012
Nombre Publicación :
Año :

Vol. :

N° :

Páginas :

Envía documento en papel : no

Archivo Asociado :

VI_Iberoamericano_de_AD_2012.pdf

http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_congresos/descarga/12887489/11090091/2011/37110/1/

Aceptacion_iberoamericano_2012.pdf

http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_congresos/descarga/12887489/11090091/2011/37110/2/

TESIS/MEMORIAS

N° :

1

Título de Tesis :

EXTRACTOS OBTENIDOS DESDE VACCINIUM SP. Y ARISTOTELIA CHILENSIS, ENRIQUECIDOS EN POLIFENOLES ALTERAN LA CINÉTICA DE AGREGACIÓN DEL PÉPTIDO BETA AMILOIDE 1-40.

Nombre y Apellidos del(de la) Alumno(a) : francisco Javier Sáez Orellana

Nombre y Apellidos del(de la) Tutor(a) : Jorge Patricio Fuentealba Arcos

Título Grado : Pregrado

Institución : Universidad de Concepcion

País : CHILE

Ciudad : Concepcion

Estado de Tesis : Terminada

Fecha Inicio : 03/08/2009

Fecha Término : 17/08/2011

Envía documento en papel : no

Archivo Asociado :

Tesis_Francisco_Sáez.pdf

http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_tesis_memorias/descarga/12887489/11090091/2011/20172/1/

N° :

2

Título de Tesis :

Efecto del péptido A β 1-40 sobre la Función Mitocondrial y el Balance Energético. Repercusiones en la Dishomeostasis de Ca²⁺ intracelular y Viabilidad Celular.

Nombre y Apellidos del(de la) Alumno(a) : Andrea Jenny DIBarrart Vera

Nombre y Apellidos del(de la) Tutor(a) : Jorge Patricio Fuentealba Arcos

Título Grado : Magister

Institución : Universidad de Concepcion

País : CHILE

Ciudad : Concepcion

Estado de Tesis : Terminada

Fecha Inicio : 03/08/2009

Fecha Término : 21/01/2011

Envía documento en papel : no

Archivo Asociado :

TESIS_ADV_2011.pdf

http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_tesis_memorias/descarga/12887489/11090091/2011/20173/1/

N° : 3
Título de Tesis : Participación de receptores purinérgicos P2X2-7 en efectos de remodelación sináptica del péptido beta-amiloide en neuronas hipocampales.
Nombre y Apellidos del(de la) Alumno(a) : Maria Cecilia Fuentes Fuentes
Nombre y Apellidos del(de la) Tutor(a) : Jorge Fuentealba Arcos
Título Grado : Pregrado
Institución : Universidad de Concepcion
País : CHILE
Ciudad : Concepcion
Estado de Tesis : Terminada
Fecha Inicio : 01/12/2009
Fecha Término : 26/01/2012
Envía documento en papel : no
Archivo Asociado :
resumen_tesis_Fuentes.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_tesis_memorias/descarga/12887489/11090091/2011/20469/1/

N° : 4
Título de Tesis : Estudio de Polifenoles en la activacion de vias de sobrevida celular en modelo de toxicidad inducida por proteinas autoagregantes
Nombre y Apellidos del(de la) Alumno(a) : Carlos Nicolas Oyanedel Salmeron
Nombre y Apellidos del(de la) Tutor(a) : Jorge Patricio Fuentealba Arcos
Título Grado : Pregrado
Institución : Universidad de Concepcion
País : CHILE
Ciudad : Concepcion
Estado de Tesis : Terminada
Fecha Inicio : 03/01/2011
Fecha Término : 20/04/2012
Envía documento en papel : si
Archivo Asociado :
Certificado_COS.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_tesis_memorias/descarga/12887489/11090091/2011/20471/1/

N° : 5
Título de Tesis : NEUROPROTECCIÓN INDUCIDA POR EXTRACTO DE ALCALOIDES DE Teline monspessulana EN MODELO NEURONAL DE LA ENFERMEDAD DE

A continuación se detallan los anexos físicos/papel que no se incluyen en el informe en formato PDF.
