

RESUMEN

La proteína priónica (PrP) es patogénica cuando está anormalmente plegada, causando las llamadas “encefalopatías espongiiformes transmisibles”. Además, hay evidencia que indica que PrP media la muerte neuronal en el mal de Alzheimer. Sin embargo, se sabe muy poco sobre los roles que cumple, haciendo necesario investigar más a fondo con el fin de elucidar mecanismos moleculares que subyacen la neurodegeneración.

Los embriones y larvas de pez cebra (*Danio rerio*) tienen muchas ventajas como modelo animal: su desarrollo es externo y bastante rápido, son transparentes y se puede obtener muchos de ellos de una sola cruda. Al ser vertebrados, representan de manera simplificada procesos que ocurren en humanos, desde niveles moleculares hasta conductuales. El pez cebra expresa dos parálogos de PrP: PrP-1 y PrP-2. PrP-1 es expresada ubicuamente en blástula y gástrula, mediando procesos de adhesión celular, y PrP-2 se expresa en el sistema nervioso en desarrollo. Comparado con PrP-1, es poco lo que se sabe del rol de PrP-2, siendo este el más parecido a la proteína priónica de mamíferos tanto en secuencia como en patrón de expresión. Así, nuestro trabajo propone conocer roles de la PrP a través del estudio de PrP-2.

En este proyecto se buscó validar el uso de dos técnicas para evaluar efectos a nivel celular y conductual de la disminución de PrP-2 inducida por la microinyección de oligonucleótidos antisentido de morfolino en embriones tempranos. Con este objetivo, usamos inmunohistoquímica y microscopía confocal, que nos permitió visualizar estructuras neuroanatómicas afectadas en embriones de 24 y 48 horas post-fertilización. Esto fue complementado con estudios conductuales en larvas de 5 y 7 días post-fertilización, que proponen un posible contexto fisiológico de los fenotipos hallados y sugiriendo nuevos posibles enfoques.

Nuestros resultados muestran que ambas técnicas proporcionan información relevante en el estudio de la PrP, habiéndose observado alteraciones importantes en gangliogénesis y axogénesis, que sugieren ser producto de una anormal comunicación celular durante el desarrollo del sistema nervioso en embriones tratados, mediada posiblemente por la interacción de PrP con proteínas como N-cadherina o NCAM. Además, se observó cambios en los patrones de nado y la

respuesta a estímulos de luz larvas tratadas, que podrían estar relacionados a alteraciones de estructuras o vías mediadas por neurotransmisores como GABA. Finalmente, nuestro estudio aporta sugerencias que estudios futuros deberán tener en cuenta al utilizar estas técnicas en el contexto del estudio de las funciones de la PrP-2.