

5-1-28

**EFFECTO REFORZANTE DE LA MORFINA: DIFERENCIAS SEXUALES EN EL EFECTO PREVENTIVO DEL BACLOFEN.**

**Pedrón V. T. (1), Canero E. M. (1,2), Aon A. J. (1); Varani A. P. (1), Balerio G, N (1,2)**

1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), CONICET, Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° Piso. Buenos Aires (C1113AAD), Argentina. 2) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Farmacología, Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° Piso. Buenos Aires (C1113AAD), Argentina. vtpedron@gmail.com

En estudios previos de nuestro laboratorio hemos observado una interacción entre los sistemas opioide y GABAérgico en distintas propiedades farmacológicas de la morfina (MOR). Por otro lado, evidenciamos la presencia de diferencias sexuales tanto en las propiedades farmacológicas de la MOR como en el efecto preventivo del baclofen (BAC). Teniendo esto en cuenta, los objetivos del presente estudio fueron: explorar las consecuencias del pretratamiento con BAC (1, 2 y 3 mg/kg ip) en el efecto reforzante inducido por MOR (7 mg/kg, sc) y en las posibles alteraciones de la expresión de c-Fos y BDNF en ratones prepúberes de ambos sexos. Para inducir el efecto reforzante de la MOR se utilizó el paradigma de condicionamiento de preferencia de lugar (CPP). El mismo consta de tres fases: precondicionamiento, condicionamiento y postcondicionamiento. Los cerebros fueron fijados y extraídos inmediatamente después de la sesión de postcondicionamiento para realizar la inmunohistoquímica de c-Fos y BDNF. Nuestros resultados mostraron que la administración de MOR fue capaz de inducir el efecto reforzante en ratones macho y hembra ( $p < 0,001$ ). El pretratamiento con BAC (2 mg/kg) previno totalmente dicho efecto en ratones macho, mientras que solo lo atenuó en hembras ( $p < 0,01$ ). El pretratamiento con BAC (3 mg/kg) previno el efecto reforzante inducido por MOR en ambos sexos. El efecto reforzante de la MOR se asoció con una disminución de la expresión de BDNF y c-Fos en la corteza cingulata (Cg), en el núcleo accumbens shell y core y en áreas CA3 y CA1 del hipocampo solo en ratones macho ( $p < 0,05$ ). El pretratamiento con BAC previno estas alteraciones en la expresión de c-Fos solo en la Cg. En conclusión, nuestros resultados sugieren que los receptores GABA podrían tener un papel modulador en los efectos reforzantes de la MOR.

5-1-42

**ALTERACIÓN EN LOS NIVELES SÉRICOS DE IL-4 E IL-2 Y DEL BALANCE TH2/TH1 EN SUJETOS CON DÉFICIT COGNITIVO LEVE.**

**Castro, M.1; Pavón, R.2; Melcon, M.2; Menite, N.1; Genaro, A.3,4; Palumbo, M.1**

"(1) CIT NOBA-UNNOBA-UNSA-CONICET. CIBA-UNNOBA. Jorge Newbery 261, Junín, Buenos Aires, Argentina.

(2) FINEP, Solana 54, Junín, Buenos Aires, Argentina. (3) BIOMED-UCA-CONICET, A.M. Justo 1600, CABA.

(4) Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina-UBA, Paraguay 2155, CABA." micacastro@outlook.com.ar

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es una etapa intermedia entre el envejecimiento normal y la demencia. Al año entre un 10 a 15% de las personas con DCL progresa a demencia, siendo la Enfermedad de Alzheimer la más prevalente. Previamente demostramos en ratones expuestos a estrés crónico moderado que el déficit cognitivo se relacionó con una disminución en los niveles de IFN- $\gamma$  tanto en hipocampo como en ganglios periféricos por qRT-PCR. El objetivo fue determinar los niveles séricos de las citoquinas IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4 e IL-6, evaluar el balance Th2/Th1 (IL-4/INF- $\gamma$ ) y correlacionar los resultados con las pruebas neuropsicológicas en sujetos controles (C) y con DCL. En este estudio piloto participaron 9 mujeres (60-70 años) de la ciudad de Junín, seleccionadas según criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo. Hallamos diferencias entre el grupo C (n=6) y DCL (n=3) en la prueba neuropsicológica de screening Mini-Mental State Examination (MMSE) ( $p < 0,05$ ) y en las pruebas que evaluaron el dominio de memoria (6 de 8 pruebas mostraron diferencias entre C y DCL). No se observaron diferencias significativas entre control y DCL para el resto de los dominios cognitivos (atención, funciones visoespaciales, lenguaje y funciones ejecutivas). Los niveles de citoquinas (pg/ml), evaluados en suero por ELISA, mostraron un aumento de IL-4 ( $p < 0,05$ ) e IL-2 ( $p < 0,01$ ) en los sujetos con DCL respecto al control. Se encontró una correlación negativa entre IL-4, IL-2 y el balance Th2/Th1 con el resultado del MMSE ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$  y  $p < 0,05$  respectivamente). Además, observamos que IL-4, IL-2 y el balance Th2/Th1 se correlacionaron negativamente con al menos tres de las pruebas para memoria. Concluimos que los niveles séricos de IL-4 e IL-2 y el balance Th2/Th1 se correlacionan negativamente con la prueba de screening y las pruebas que evalúan el dominio cognitivo de memoria, por lo que podrían ser de utilidad como marcadores periféricos de deterioro de la memoria.