

[1:1,000], los núcleos se tiñeron con Hoechts 33342 [1:1,000] y se observaron al microscopio. **Resultados:** el análisis se realizó ipsilateral a la lesión, al evaluar el número de células picnóticas en Cx, se observó un aumento significativo en el grupo de TBI con respecto a sham y una disminución en el grupo TBI + SKF en comparación al grupo TBI, en el grupo de doble lesión, no se encontraron cambios. En el estriado no se encontraron diferencias significativas para los grupos experimentales. Al analizar la expresión de GABA, se encontró una disminución en el grupo de TBI + SKF con respecto al grupo TBI en corteza y estriado, en los grupos de doble lesión no se encontraron cambios a nivel corticoestriatal. **Conclusiones:** nuestros resultados demuestran que un modelo de lesión cerebral traumática severo, induce cambios morfológicos, además de modificar y promover la expresión de GABA, después de tres días de tratamiento con SKF-38393 a nivel corticoestriatal.

27 Desarrollo *in vitro* de un modelo tridimensional de herida incisional dérmica

Mario Chopin Doroteo,* Aldo Montes de Oca Delgado,*[‡]
Rosa María Salgado Curiel,*[‡] Edgar Krotzsch*[‡]

* Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra», México. [‡] Tejido Conjuntivo.

Introducción: las heridas incisionales o quirúrgicas en la piel presentan distensión inmediata que se resuelve durante el proceso de reparación. Las respuestas bioquímicas y biomecánicas de la piel, como la remodelación y contracción de la matriz por fibroblastos y miofibroblastos favorecen el cierre de la lesión, donde los cambios en la distribución de las fuerzas mecánicas y la formación de la matriz de fibrina en la zona de la herida son claves en esta primera etapa de la cicatrización. Si bien, los fibroblastos responden a estímulos bioquímicos y mecánicos, estos últimos influyen en el metabolismo, la proliferación y migración permitiendo la reparación del daño a nivel macroscópico e histológico. **Objetivo:** establecer un modelo tridimensional de lesión *in vitro*, que permita estudiar la organización de la matriz extracelular durante la fase temprana de la reparación dérmica generada por un daño incisional. **Material y métodos:** se prepararon cultivos tridimensionales, tensionados (CT) y de libre flotación (CLF), preparados a base de colágena y fibroblastos de piel (hTERT-BJ1) en placas de 24 pozos. Después de tres días, tanto a los CT como a los CLF se les realizó un daño incisional con un sistema tipo guillotina (de elaboración propia). El daño alcanzó una profundidad de 50% de la altura de los cultivos y las «heridas» se rellenaron con fibrina, excepto en los controles. Los cultivos se incubaron 1, 5 y 10 días a 37 °C y 5% CO₂. Ya que sólo los CT mantienen abierto el daño, en ellos se midió el área de la apertura superficial durante el tiempo de incubación. Series de ambos cultivos se fijaron en cada uno de los días establecidos, y posterior a su inclusión en parafina se realizaron cortes transversales de 4 µm que se tiñeron con HyE, y rojo de picosirio. Los datos derivados del tamaño de la lesión en los CT se analizaron por ANOVA de dos vías y posteriormente con la prueba de comparación múltiple de Sidak. El trabajo es parte del proyecto Instituto Nacional de Rehabilitación 17/15. **Resultados:** las fuerzas de contracción multidireccional generadas en los CLF favorecieron el cierre de la herida a nivel macroscópico, incluso en los controles. Mientras que las generadas alrededor de la herida en los CT contribuyeron a mantener las heridas abiertas e incluso continuaron incrementaron de tamaño en función del tiempo. Sin embargo, la adición de fibrina contuvo de manera estadísticamente significativa la apertura de la herida. A nivel histológico, las heridas continuaron abiertas incluso después de 10 días en los CT control. En los CT con fibrina al día 5 y 10 se observaron cambios en la organización de matriz que sugieren un proceso de reparación. Los CLF control presentaron una reparación incompleta al día 5 y 10, con un patrón

de distribución y empaquetamiento de fibras de la matriz distinto al de las zonas sin daño. En CLF con fibrina, a partir del día 5, la zona de reparación presentaba características histológicas semejantes a las zonas sin dañar sugiriendo una mejor reparación y en menor tiempo. **Conclusiones:** los modelos de lesión desarrollados asemejan algunas características del microambiente de heridas incisionales dérmicas. La tensión excesiva altera el cierre de la herida, mientras que la contracción favorece este proceso. La adición de fibrina a la herida de los modelos contribuye al cierre de la lesión a nivel macroscópico e histológico.

28 (-)-Epicatequina promueve la hipertrofia en las fibras tipo 2 del gastrocnemio a través de la activación de miogenina independiente de la vía B-catenina y MyoD en ratones CD1

Magally Ramírez Ramírez,* Ramón Coral Vázquez,[‡]
Francisca Fernández Valverde,[§] Andrea Reséndiz García,[¶]
Mirna Guadalupe Martínez Damas,[‡]
Alejandro Zentella Dehesa[¶]

* Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. [‡] Subdirección de Enseñanza e Investigación, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México.

[§] Laboratorio de Patología Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía «Manuel Velasco Suárez», México. [¶] Sección de Estudios de Postgrado e Investigación, Instituto Politécnico Nacional, México.

[¶] Unidad de Bioquímica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México.

Introducción: el músculo esquelético se ha caracterizado por su gran plasticidad para adaptarse a diferentes requerimientos metabólicos y de reparación; sin embargo, existen diferentes condiciones que impiden el mantenimiento de un músculo sano, como las miopatías. En el proceso regenerativo intervienen moléculas que promueven la activación y diferenciación de las células satélite, que son las encargadas de la reparación muscular. Sin embargo, no existen terapias efectivas para muchas miopatías, y por esta razón es importante la investigación de algunas moléculas que tienen efectos benéficos en el músculo, como la epicatequina, que ha demostrado disminuir la fibrosis en la distrofia muscular. **Objetivo:** determinar el efecto de epicatequina en el músculo gastrocnemio en la cepa de ratón CD1 dañado con BaCl₂. **Material y métodos:** con el fin de examinar los efectos de Epi sobre el músculo gastrocnemio después de la lesión con BaCl₂, se distribuyeron 60 ratones en cuatro grupos (n = 3 animales por grupo para los análisis morfológicos y, n = 6 para Western blot): sin Epi y con lesión (CD-E), con Epi y con lesión (CD + E), sin Epi y sin lesión (SD - E) y, con Epi y sin lesión (SD + E). A la edad de 10 semanas, los ratones se lesionaron con BaCl₂ a 1.2%, una hora después de la lesión, los ratones fueron tratados con vehículo (agua + DMSO 1%) o 1 mg/kg de masa corporal de Epi por sonda orogástrica cada 12 horas, hasta su sacrificio. Los músculos disecados se emplearon para el análisis histológico a través de hematoxilina, y biomolecular a través de Western blot. **Resultados:** Epi indujo una reducción significativa en el área dañada desde el primer día e hipertrofia a los 15 días después del tratamiento en el músculo dañado y de manera interesante en las fibras tipo II, en el músculo con y sin daño. Mediante ensayos de Western blot, se observó que el tratamiento aumenta el nivel de proteínas miogénicas como MyoD, y miogenina, pero no de B-catenina (activa), efector principal de la vía. Estos resultados muestran que Epi ejerce efectos terapéuticos acelerando la reparación del músculo esquelético tras el daño inducido químicamente, destacando así el potencial terapéutico de este flavonol en diferentes miopatías. **Conclusiones:** Epi promovió la reparación del daño desde las primeras 24 horas, por lo que es

una molécula con potencial terapéutico, que requiere de una mayor investigación, así como profundizar el efecto diferencial presentado de acuerdo con el tipo de fibra muscular y las vías por las que puede regularse esta respuesta.

29 La exposición prenatal y postnatal a plomo produce un aumento en los marcadores cerebrales de apoptosis y cambios en la conducta motora (hiperactividad) en ratas expuestas al metal

Luis Camilo Ríos Castañeda,* Araceli Díaz Ruiz,† Iván Pérez Neri,*§ Jazmin Zetina†

* Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra», México. † Laboratorio de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía «Manuel Velasco Suárez», México. § Síntesis de Evidencia.

Introducción: la exposición a plomo (Pb) puede afectar el neurodesarrollo de los recién nacidos, en especial el desarrollo del lenguaje y de la actividad motora. En México, la exposición a Pb es un problema de salud prevalente, por el uso de la loza vidriada a baja temperatura con Pb (LBVPb). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT 2020), la prevalencia de niveles altos de plomo en sangre de niños mexicanos es de 17.3%, identificándose como principal fuente el uso de LBVPb. Los alimentos en nuestro país frecuentemente están contaminados con Pb (Toxics 2024 12(5):318). **Objetivo:** caracterizar el efecto de la exposición a Pb, a través del uso de la LBVPb, sobre la función motora y la inducción de apoptosis cerebral, en ratas que recibieron el Pb en el agua de bebida, durante las etapas, prenatal, postnatal o ambas. **Material y métodos:** se usaron 12 ratas jóvenes adultas preñadas, de la cepa Wistar (250-300 g), asignadas a cuatro grupos experimentales, de acuerdo con un diseño factorial con dos factores. La fuente de exposición a Pb fue una limonada almacenada durante dos horas en una pieza cerámica de LBVPb. Grupo 1: control PreSinPb/PostSinPb, limonada como agua de bebida sin plomo en las etapas pre y postnatal del desarrollo; grupo 2: PreSinPb/PostConPb, limonada sin plomo en la etapa prenatal (durante 21 días) y limonada con plomo en la etapa postnatal (durante 30 días); grupo 3: PreConPb/PostSinPb; grupo 4: PreConPb/PostConPb. El contenido de Pb en el agua de bebida, sangre y tejido cerebral se analizó por espectrofotometría de absorción atómica. Después de la exposición hasta los 30 días postnatales, las crías se colocaron en un equipo Orto-Varimex para medir la actividad locomotriz espontánea y se sacrificaron enseguida para el análisis de plomo en sangre y tejido, así como para caracterizar la muerte celular por apoptosis evaluando la actividad de las caspasas 9 y 3. **Resultados:** se colectaron nueve piezas cerámicas nuevas, en los mercados de los estados de México, Michoacán, Morelos y Puebla. Los resultados se analizaron estadísticamente con la prueba de Kruskal-Wallis, seguida de Mann-Whitney *post hoc*. Se encontraron concentraciones variables de Pb, en promedio de 360 ppm de plomo en la limonada. El tratamiento no afectó el peso corporal de los animales. Los grupos expuestos a Pb, en cualquiera de las combinaciones de tratamientos, mostraron concentraciones significativamente más altas que las del control no expuesto ($p < 0.05$), tanto en sangre como en tejido cerebral. La actividad caspasa-9 fue más alta en los grupos expuestos a plomo en comparación al grupo control, en tanto que la caspasa-3 sólo fue diferente en los grupos PreConPb/PostSinPb y PreConPb/PostConPb. ($p < 0.05$). Los animales expuestos a Pb mostraron un aumento en la actividad locomotriz espontánea, tanto en distancia recorrida como ambulatoria, en comparación con el control no expuesto ($p < 0.05$). **Conclusiones:** la exposición a Pb incrementó la apoptosis, en particular en los animales expuestos prenatalmente al metal. Es relevante que este aumento permanece, aunque la exposición haya cesado postnatalmente. Lo mismo ocurrió con la hiperactividad en

los animales expuestos a Pb, en concentraciones que simulan la exposición humana al metal por uso de LBVPb.

30 Identificación de factores asociados al RNA mutante de ATXN7: evidencia de la toxicidad mediada por RNA en la ataxia espinocerebelosa tipo 7

Rodolfo Daniel Ávila Avilés,* Oscar Hernández Hernández,† José Manuel Hernández Hernández§

* Centro de Investigación y Estudios Avanzados.

† Laboratorio de Medicina Genómica, Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra», México. § Genética y Biología Molecular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados, México.

Introducción: la ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7) es una enfermedad neurodegenerativa causada por la expansión de repeticiones CAG en el gen de la ataxina-7 (ATXN7), lo que resulta en agregados proteicos y disfunción celular. La ataxina-7, codificada por ATXN7, es clave en un complejo de remodelación de la cromatina. Aunque el papel de la ataxina-7 mutante en la patogénesis de SCA7 está claro, otros mecanismos fisiopatológicos no se han explorado. La evidencia sugiere que los mRNA con repeticiones CAG expansivas pueden ser tóxicos, formando agregados nucleares y secuestrando RNAs y proteínas, como en otras enfermedades de poliglutaminas. **Objetivo:** determinar el papel de la agregación del mRNA de ataxina-7 en un modelo de ataxia espinocerebelosa de tipo 7. **Material y métodos:** en este trabajo se utilizó la línea celular MIO-M1 SCA7, que expresa el mRNA-ATXN7 con expansiones de 10 y 64 repetidos CAG (10R y 64R). Para investigar los complejos asociados con el mRNA de ATXN7, se emplearon oligonucleótidos antisentido biotinilados dirigidos al mRNA de ATXN7, permitiendo la purificación de los complejos mRNA-proteína y un análisis proteómico basado en LC/MS-MS. Se observaron cambios en el empalme alternativo del exón 10 de SLC17A7, que codifica a VGLUT1, mediante PCR de punto final. Los efectos en la estructura y función de VGLUT1 tras la pérdida del exón 10 se evaluaron mediante simulaciones de dinámica molecular. Para determinar un posible aumento en la excitotoxicidad mediada por glutamato, se cuantificaron los niveles de glutamato extracelular e intracelular. Se realizó un análisis de RNA-seq para investigar los cambios en la expresión génica global inducidos por la expresión del mRNA-ATXN7 y se sobreexpresó SYT1 para determinar el efecto sobre la liberación de glutamato y su cuantificación. **Resultados:** para investigar los complejos moleculares asociados con el mRNA de ATXN7, utilizamos oligonucleótidos antisentido. El análisis LC/MS-MS identificó 155 proteínas asociadas diferencialmente. La validación reveló que hnRNPA2B1 se secuestra dentro de los agregados de mRNA-ATXN7-SCA7. Nuestro estudio mostró cambios en el empalme alternativo del exón 10 de SLC17A7 regulado por HNRNPA2B1, que codifica el transportador de glutamato VGLUT1. La sobreexpresión de mRNA de ATXN7 redujo la inclusión del exón 10, resultando en más SLC17A7 de longitud completa. Simulaciones de dinámica molecular mostraron una disminución en la afinidad entre VGLUT1 y el glutamato. Para evaluar la excitotoxicidad se cuantificaron los niveles de glutamato extracelular e intracelular, encontrando niveles reducidos y aumentados respectivamente. El RNA-seq reveló cambios en la expresión de genes en la vía de liberación vesicular mediada por el complejo SNARE, con una reducción en la expresión de SYT1. La sobreexpresión de SYT1 restableció la liberación de glutamato. **Conclusiones:** este estudio muestra que el mRNA mutante de ATXN7 en SCA7 no sólo forma agregados tóxicos, sino que también secuestra proteínas como hnRNPA2B1, alterando el empalme de SLC17A7. Esto afecta el transporte vesicular de glutamato, mediado por VGLUT1 y el complejo SNARE, alterando sus niveles y exacerbando la excitotoxicidad.