

## **INFORME CIENTIFICO DE BECA**

Legajo N°:

**BECA DE** Perfeccionamiento

**PERIODO** 2013

1. **APELLIDO:** Valdivia Torres

**NOMBRES:** Lesly Spring

2. **TEMA DE INVESTIGACIÓN** (Debe adjuntarse copia del plan de actividades presentado con la solicitud de Beca)

Estudio de los circuitos neuronales que median los efectos de ghrelina sobre los aspectos hedónicos del apetito

3. **OTROS DATOS** (Completar lo que corresponda)

**BECA DE ESTUDIO: 1º AÑO:** *Fecha de iniciación:* 1/4/2011

**2º AÑO:** *Fecha de iniciación:* 1/4/2012

**BECA DE PERFECCIONAMIENTO: 1º AÑO:** *Fecha de iniciación:* 1/4/2013

**2º AÑO:** *Fecha de iniciación:* 1/4/2014

4. **INSTITUCIÓN DONDE DESARROLLA LOS TRABAJOS**

*Universidad y/o Centro:* IMBICE

*Facultad:*

*Departamento:*

*Cátedra:*

*Otros:*

*Dirección: Calle:* 526 *Nº:* 1570

*Localidad:* La Plata *CP:* 1900 *Tel:* 4210112

5. **DIRECTOR DE BECA**

*Apellido y Nombres:* Mario Perello

6. **EXPOSICIÓN SINTETICA DE LA LABOR DESARROLLADA EN EL PERIODO.** (Debe exponerse la orientación impuesta a los trabajos, técnicas empleadas, métodos, etc., y dificultades encontradas en el desarrollo de los mismos, en el plano científico y material).

*La ingesta aguda de dieta alta en grasa activa la expresión de c-Fos en áreas cerebrales*

*relacionadas al placer.* El consumo de alimentos de alta palatabilidad es una experiencia gratificante para la mayoría de los animales, incluyendo los seres humanos. Varios estudios

sugieren que el contexto actual en el que vivimos, donde dichos alimentos son de fácil acceso, promueve el consumo excesivo de calorías que pueden conducir a la obesidad o trastornos de la alimentación. En términos de las bases neurobiológicas de este fenómeno, algunas evidencias sugieren que los circuitos cerebrales hedónicos que impulsan el consumo basado en las propiedades de recompensa de los alimentos pueden resultar más poderosos que los circuitos cerebrales que llevan a la ingesta de alimentos en función de los niveles de reserva energética. Esta característica de los circuitos neuronales que controlan el apetito en el contexto actual llevan a que la ingesta de calorías sea superior a los requerimientos energéticos y nutritivos. A pesar de su relevancia, aún no se conocen con exactitud los circuitos neuronales activados por la ingesta aguda de un estímulo gratificante, como una dieta con alto contenido de grasa. El sistema mesolímbico consta de neuronas dopaminérgicas que proyectan desde el área tegmental ventral (VTA) a varias áreas del cerebro, incluyendo el núcleo accumbens (NAc), así como también la amígdala central (CeA), la corteza prefrontal, el hipocampo y el hipotálamo. El VTA es un área anatómica y funcionalmente compleja que contiene diversas poblaciones neuronales que pueden desempeñar distintas funciones en las conductas relacionadas con la recompensa. Actualmente no está claro si el sistema mesolímbico juega un papel en la ingesta hedónica de alimentos. El NAc envía proyecciones a las neuronas del hipotálamo lateral (LHA), el cual participa en el control de la ingesta de alimentos. En el LHA se encuentran las neuronas productoras del neuropéptido orexina (también conocido como hipocretina), las cuales regulan las neuronas de dopamina del VTA y han sido implicadas en la modulación de la ingesta hedónica de alimentos. Aún no se ha explorado si la vía de VTA-NAc-LHA juega un papel en el consumo agudo de alimentos de alta palatabilidad. En este estudio, se utilizó una combinación de técnicas de inmunohistoquímica, farmacología y de trazado neuronal para examinar el papel de las poblaciones neuronales de la vía VTA-NAc-LHA durante el consumo agudo de dieta rica en grasa (o HFD, de las siglas en inglés para *high fat diet*).

Para mapear las áreas cerebrales que responden al consumo agudo de HFD, ratones macho adultos (2-3 meses de edad) de la cepa C57BL6/J alimentados *ad-libitum* fueron expuestos a un pellet de dieta común (DC) o HFD (Figura 1A) por 2 hs. Luego, se cuantificó la ingesta de alimento y los animales se perfundieron con fijador, se extrajeron sus cerebros y se procesaron para realizar

inmunohistoquímica. La cantidad total de alimento consumido fue significativamente mayor en los animales expuestos a HFD comparado con los animales expuestos a DC (311±35 vs. 110±23 mg respectivamente,  $p < 0.001$ , Figura 1B).

En el estudio se incluyó un grupo *pair-fed* para diferenciar los efectos inherentes a la dieta en sí, respecto a la diferencia de masa de ésta

consumida. Las secciones coronales se utilizaron para realizar una inmunohistoquímica contra el marcador de activación celular c-Fos, (Calbiochem/Oncogene, cat# PC38, 1:10,000).

La densidad de c-Fos observado se puede ver en la tabla 1 la cual incluye las abreviaturas usadas en las figuras y en todo el texto.

TABLA 1. Densidad relativa de células inmuno-reactivas para c-Fos en el sistema nervioso central para los distintos grupos experimentales

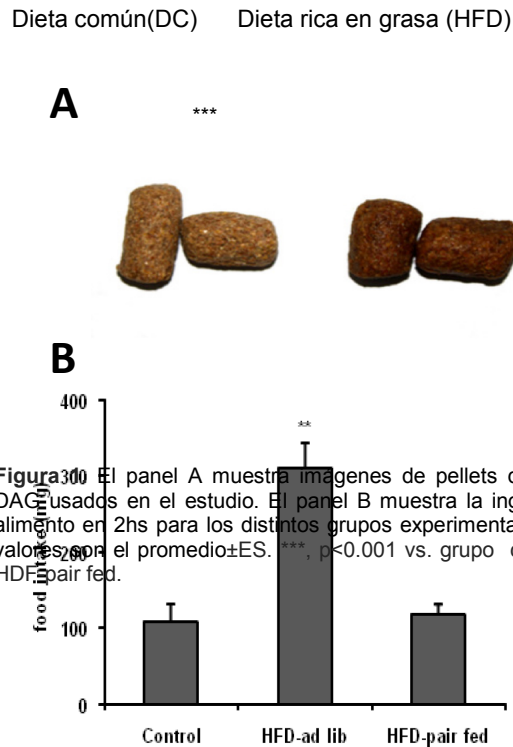
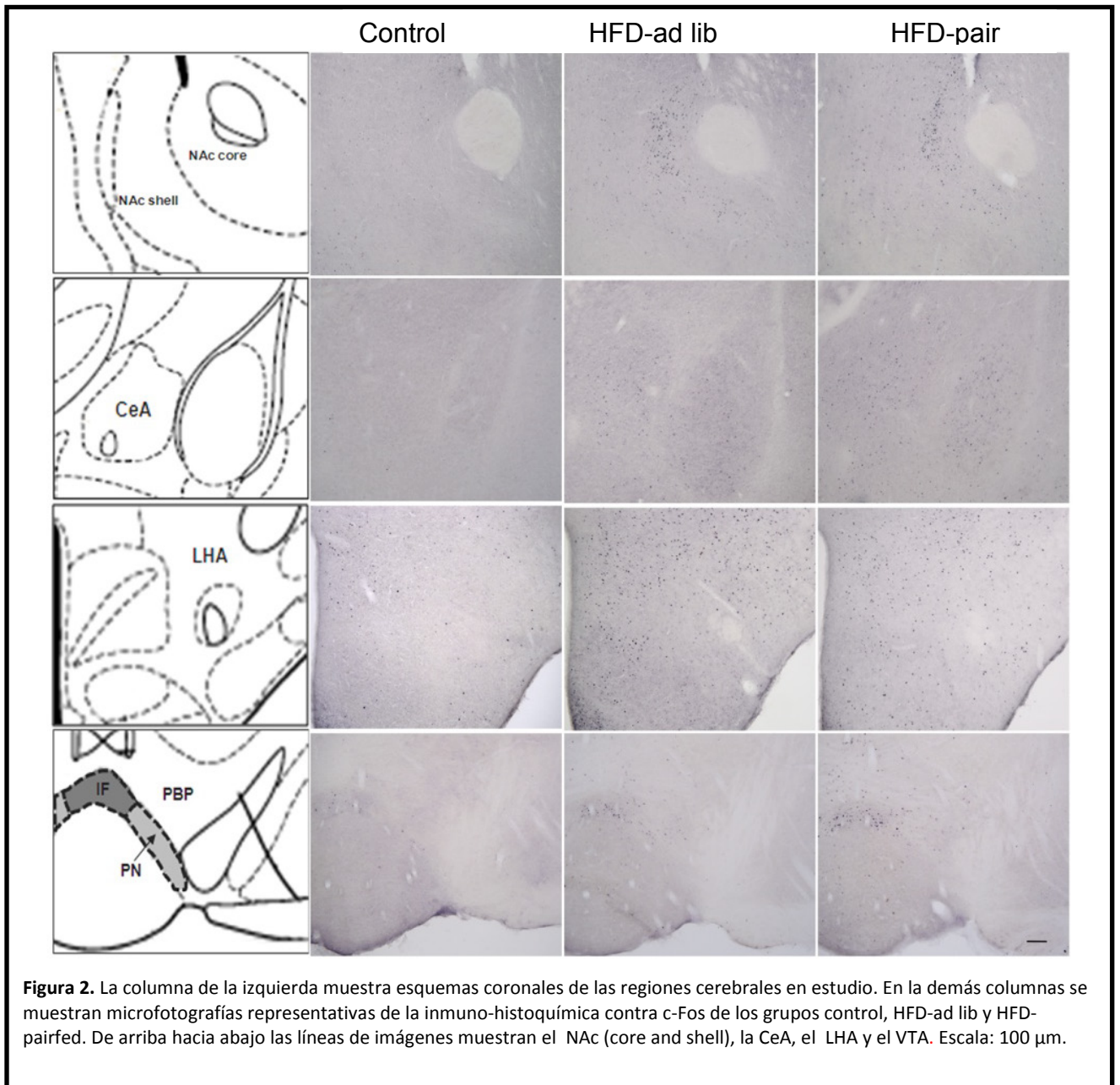


Figura 1. El panel A muestra imágenes de pellets de DC y HFD usados en el estudio. El panel B muestra la ingesta de alimento en 2hs para los distintos grupos experimentales. Los valores son el promedio ± ES. \*\*,  $p < 0.001$  vs. grupo control y HFD-pair fed.

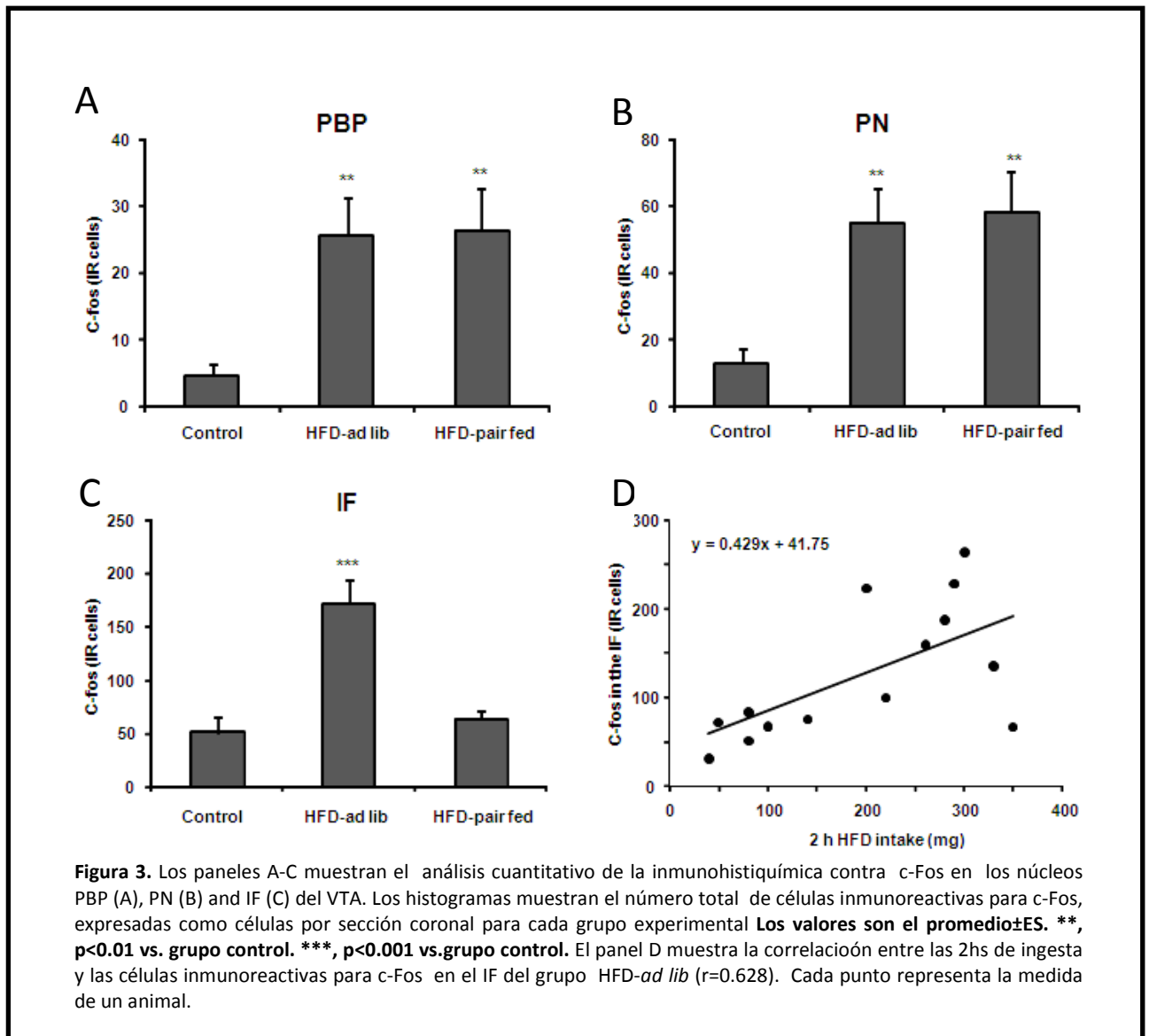
Control                      HFD-*ad lib*                      HFD-pair fed

Núcleo arcuato-ARC	-	+/-	+/-
Núcleo dorsomedial-DMN	+	+	+
Hipotálamo lateral-LHA	-	++	++
Núcleo paraventricular-PVH	-	+	+
Área ventral tegmental-VTA	-	++	+
Núcleo accumbens-NAc	-	++	++
Caudate putamen	-	-	-
Amígdala central-CeA	-	+	+
Núcleo dorsal del rafe-DR	-	+	-
Núcleo parabraquial-PBN	-	+	+
Área postrema-AP	-	-	-
Núcleo dorsal de vago-DMNV	+	+	+
Núcleo del tracto solitario-NTS	+	+	+

La señal de c-Fos se encontró enriquecida en algunos núcleos hipotalámicos como el PVH, el DMN y el LHA. Sin embargo el mayor número de células inmuno-reactivas para c-Fos se observó en núcleos del sistema mesolímbico, incluyendo los sub-núcleos paranigral (PN), parabraquial pigmentado (PBP), e interfascicular (IF) del VTA, el NAc y la CeA (Fig 2). El análisis cuantitativo de los sub-núcleos del VTA indicó que el número de células inmuno-reactivas para c-Fos fue significativamente mayor, comparado con el número observado en el grupo control, en el PN y del PBP tanto en los grupos HFD-*ad lib* y en HFD-*pair fed* (Figura 3A-B). En el PN, se encontraron  $12.8 \pm 4.8$ ,  $55.2 \pm 10.4$  y  $58.2 \pm 14.4$  células inmuno-reactivas para c-Fos en el grupo control, HFD-*ad lib* and HFD-*pair fed*, respectivamente ( $P < 0.01$  vs. grupo control). En el PBP, se encontraron  $4.8 \pm 1.6$ ,  $25.6 \pm 5.6$  and  $26.4 \pm 6.4$  células inmuno-reactivas para c-Fos en los grupos control, HFD-*ad lib* y HFD-*pair fed*, respectivamente ( $P < 0.01$  vs. grupo control).

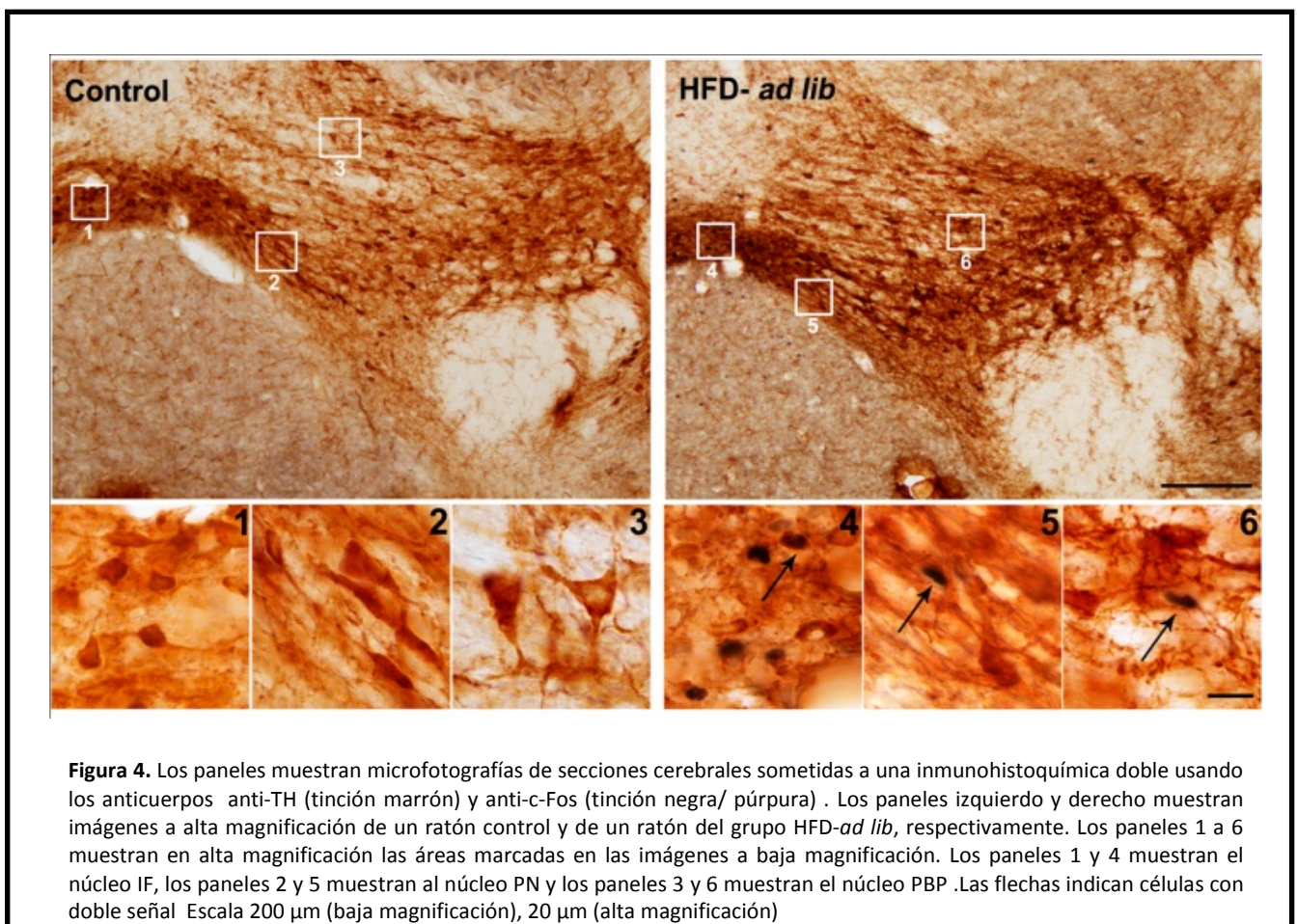


En contraste, el número de células inmuno-reactivas para c-Fos en el sub-núcleo IF del VTA de los ratones HFD-*ad lib* fue significativamente mayor comparado a los niveles encontrados en el grupo control y HFD-pair fed. En particular,  $51.2 \pm 14.4$ ,  $171.2 \pm 22.4$  and  $64.0 \pm 7.2$  células inmuno-reactivas para c-Fos fueron detectadas en los grupos control HFD-*ad lib* and HFD-*pair fed*, respectivamente ( $P < 0.001$  vs. grupo control) (Figura 3C). Además, en el núcleo IF del VTA la ingesta de alimento se correlaciona positivamente con el número total de células inmuno-reactivas para c-Fos en el grupo de ratones HFD-*ad lib* (Figura 3D). Por lo tanto, estos datos indican que la ingesta aguda de HFD activa poblaciones neuronales del sistema mesolímbico



**Figura 3.** Los paneles A-C muestran el análisis cuantitativo de la inmunohistoquímica contra c-Fos en los núcleos PBP (A), PN (B) and IF (C) del VTA. Los histogramas muestran el número total de células inmunoreactivas para c-Fos, expresadas como células por sección coronal para cada grupo experimental. **Los valores son el promedio  $\pm$  ES.** \*\*,  $p < 0.01$  vs. grupo control. \*\*\*,  $p < 0.001$  vs. grupo control. El panel D muestra la correlación entre las 2hs de ingesta y las células inmunoreactivas para c-Fos en el IF del grupo HFD-*ad lib* ( $r = 0.628$ ). Cada punto representa la medida de un animal.

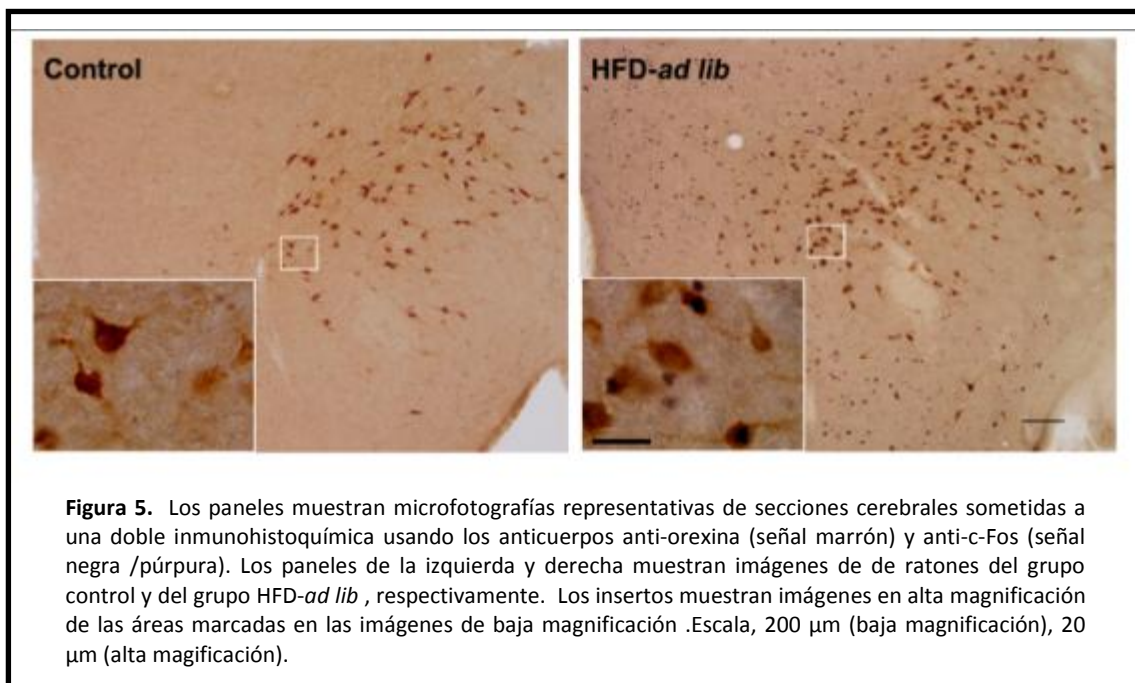
La ingesta aguda de HFD activa la expresión de c-Fos en células inmuno reactivas para tirosina hidroxilasa (TH) en el VTA. Se conoce que el sitio de acción inicial de drogas es predominantemente las neuronas dopaminérgicas del VTA, las cuales influyen muchos de los comportamientos relacionados con la adicción a las mismas. Por otro lado, el rol de las neuronas dopaminérgicas del VTA con respecto a la ingesta hedónica de alimento está todavía en debate. Se ha propuesto que dichas neuronas responden a alimentos de alta palatabilidad y además son capaces de promover comportamientos dirigidos al consumo de alimento. El VTA contiene subregiones anatómica y funcionalmente diferentes por lo tanto analizamos la expresión de c-Fos en éstas diferentes subregiones. Para determinar si las neuronas dopaminérgicas del VTA fueron activadas por la ingesta aguda de HFD se realizó una inmuno histoquímica doble contra c-Fos y contra TH (Figura 4).



Aunque el número total de células inmuno-reactivas para TH dentro de las subregiones no se ve afectado por la HFD, se encontró un cambio significativo en el número de células inmuno-reactivas para TH y también positivas para c-Fos. En los sub-núcleos PN y PBP el número de células inmuno-reactivas para TH y positivas para c-Fos fue significativamente mayor en los grupos HFD-*ad lib* y HFD-*pair fed* comparado con el grupo control ( $P < 0.01$ ). El análisis cuantitativo mostró que  $13 \pm 1$ ,  $62 \pm 15$  and  $52 \pm 11$  de las neuronas positivas para TH del núcleo PN fueron positivas para c-Fos en los grupos control, HFD-*ad lib* y HFD-*paired* respectivamente. Mientras que en el PBP  $4 \pm 4$ ,  $17 \pm 4$  and  $23 \pm 6$  neuronas inmuno-reactivas para TH fueron positivas para c-Fos en los grupos control, HFD-*ad lib* y HFD-*pair fed*, respectivamente. En los núcleos PN y PBP se encontró que las células inmuno-reactivas para c-Fos fueron exclusivamente células inmuno-reactivas para TH. En el núcleo IF del VTA, el número de células inmuno-reactivas para TH y positivas para c-Fos fue significativamente mayor en el grupo de ratones HFD-*ad lib* comparado con los grupos control y HFD-*paired* ( $P < 0.01$ ). El análisis cuantitativo indicó que  $14 \pm 5$  and  $21 \pm 2$  TH-IR neuronas fueron positivas para c-Fos en el grupo control y HFD-*paired*, respectivamente, mientras que  $51 \pm 8$  TH-IR neuronas fueron positivas para c-Fos en el grupo HFD-*ad lib*. Se observó además que en la subregión IF las células positivas para c-Fos fueron tanto inmuno-reactivas para TH como no inmuno-reactivas para TH. En particular, las células positivas para c-Fos e inmuno-reactivas para TH representaron un  $44.0 \pm 4.2$  % del total de células positivas para c-Fos. Por lo tanto la ingesta aguda de HFD activa exclusivamente células inmuno-reactivas para TH en el PN y PBP mientras que activa tanto neuronas inmuno-reactivas para TH como no inmunoreactivas para TH en el IF.

La ingesta aguda de HFD activa la expresión de c-Fos en células inmuno-reactivas para orexina del LHA. El hipotálamo lateral es un área cerebral clave ya que integra la información gustativa y visceral, modula diferentes funciones incluyendo la ingesta de alimento. Las neuronas orexigénicas del LHA proyectan hacia las neuronas dopaminérgicas

del VTA, donde activan tanto neuronas dopaminérgicas como no dopaminérgicas. La orexina es importante para el consumo hedónico de alimento como lo sugiere el hecho de que los antagonistas del receptor de orexina atenúan la ingesta de HFD en ratas. La ingesta aguda de HFD lleva a una fuerte activación de las neuronas de orexina del hipotálamo lateral la cual es requerida para la activación de las neuronas del VTA. Sin embargo la función específica de las neuronas de orexina en la regulación de la ingesta de HFD se desconoce. Entonces para determinar el rol de las neuronas de orexina se realizó una inmuno-histoquímica doble contra c-Fos y orexina (figura 5).

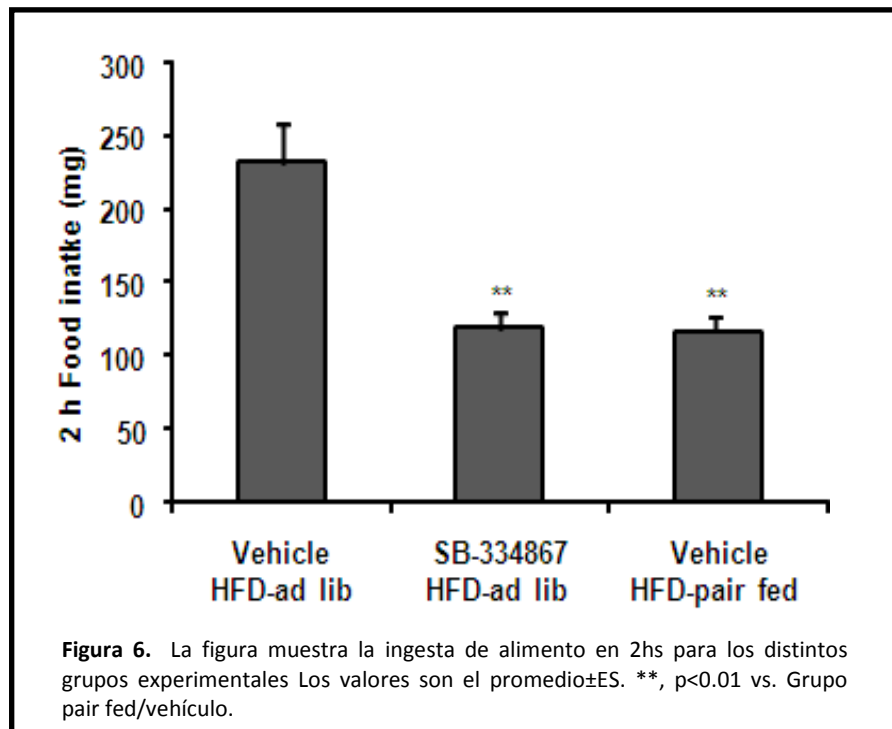


El análisis cuantitativo indicó que  $16 \pm 15$ ,  $298 \pm 68$  and  $358 \pm 57$  de neuronas inmuno-reativas para orexina fueron positivas para c-Fos en los grupos control, HFD-*ad lib* and HFD-*pair fed*, respectivamente ( $P < 0.01$  vs. grupo control). Estos datos indican que la ingesta aguda de HFD activa las neuronas inmuno-reativas para orexina del LHA independientemente de la cantidad de alimento consumido.

*El bloqueo de la acción de orexina reduce la ingesta de HFD y la expresión de c-Fos en el VTA.* Para determinar si la acción de orexina es requerida para la ingesta aguda de HFD, se

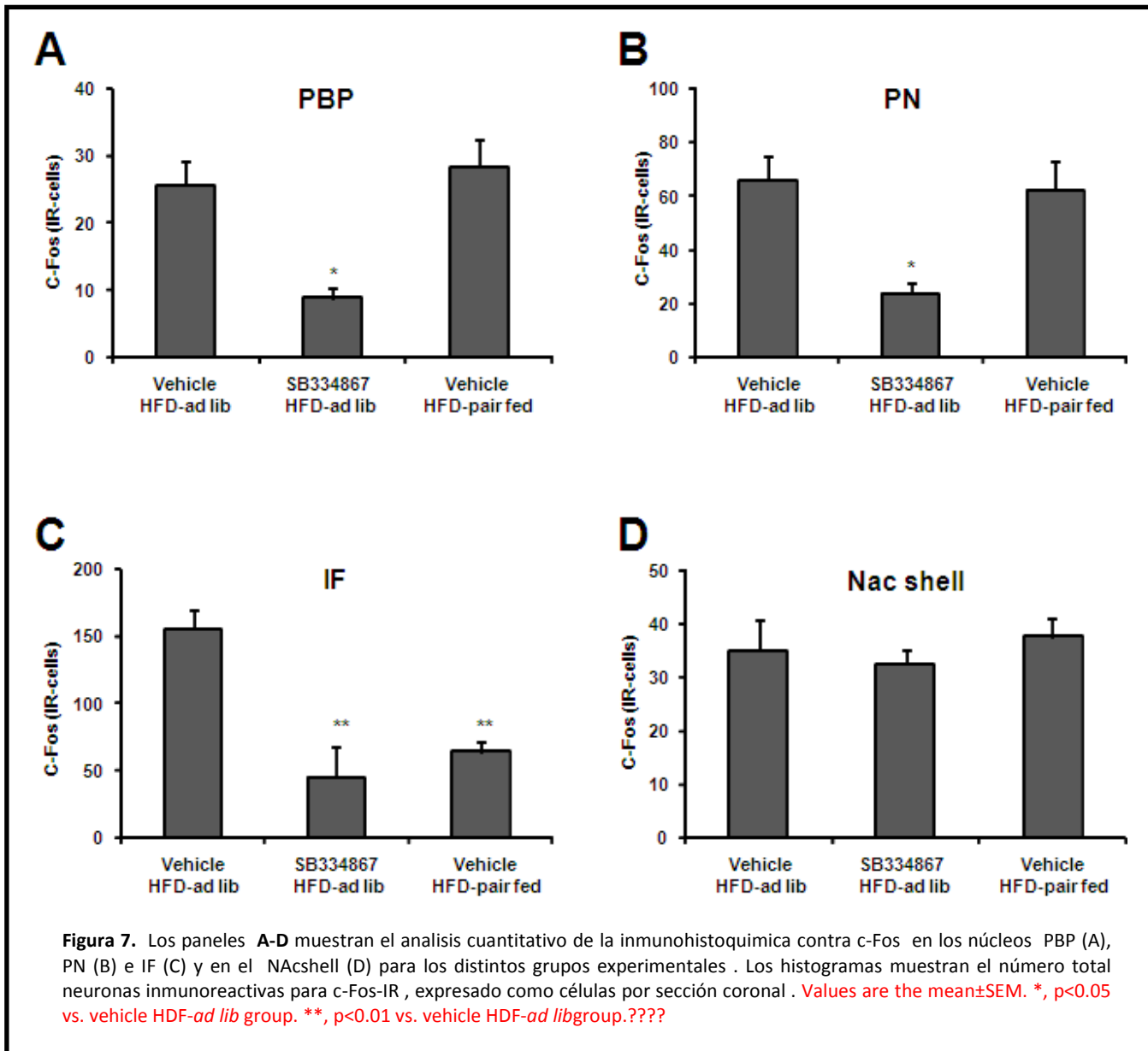
administró el antagonista del receptor de orexina SB-334867 a los ratones a los que subsecuentemente se los expuso a HFD. El tratamiento con el SB-334867 redujo la ingesta de alimento ( $212 \pm 27$  vs.  $119 \pm 11$  mg,  $p < 0.01$  vs. grupo tratado con vehículo), y como consecuencia se tuvo que agregar un grupo *pair fed* extra al experimento (Figura 6).

El tratamiento con SB-334867 afectó significativamente el número de células inmuno-reactivas para c-Fos en las tres subregiones del VTA (figura 7A-D). En particular,  $66.0 \pm 9.4$ ,  $23.8 \pm 4.0$  y  $62.4 \pm 10.6$  células



inmuno-reactivas para c-Fos fueron detectadas en el PN de los grupos con vehículo, con SB-334867 y *pair fed*-vehículo, respectivamente y  $25.6 \pm 3.6$ ,  $8.8 \pm 1.6$  y  $28.4 \pm 4.0$  células inmuno-reactivas para c-Fos fueron detectadas en el PBP del VTA en los mismos grupos mencionados anteriormente. Por lo tanto, el tratamiento con SB-334867 redujo significativamente el número de células inmuno-reactivas para c-Fos en los núcleos PN y PBP ( $P < 0.05$  vs. grupo tratado con vehículo). En comparación con el grupo tratado con vehículo, el número de células inmuno-reactivas para c-Fos en el PN y PBP en el grupo pair fed/vehículo no disminuyó. Por otro lado,  $155.2 \pm 26.4$ ,  $44.8 \pm 4.0$  y  $64.0 \pm 8.0$  células inmuno-reactivas para c-Fos fueron detectadas en el núcleo IF del VTA de los grupos tratados con vehículo, con SB-334867 y el grupo *pair fed*/vehículo, respectivamente. Se encontró un significativo descenso en el número de células inmuno-reactivas para c-Fos en el núcleo IF

tanto para el grupo tratado con SB-334867 como para el grupo pair fed/vehículo ( $P < 0.01$  vs. grupo tratado con vehículo). Estos datos indican que la activación del PN y el PBP inducida por la HFD depende de la acción de orexina



Las neuronas de orexina del LHA que responden a HFD inervan el VTA. Para identificar el

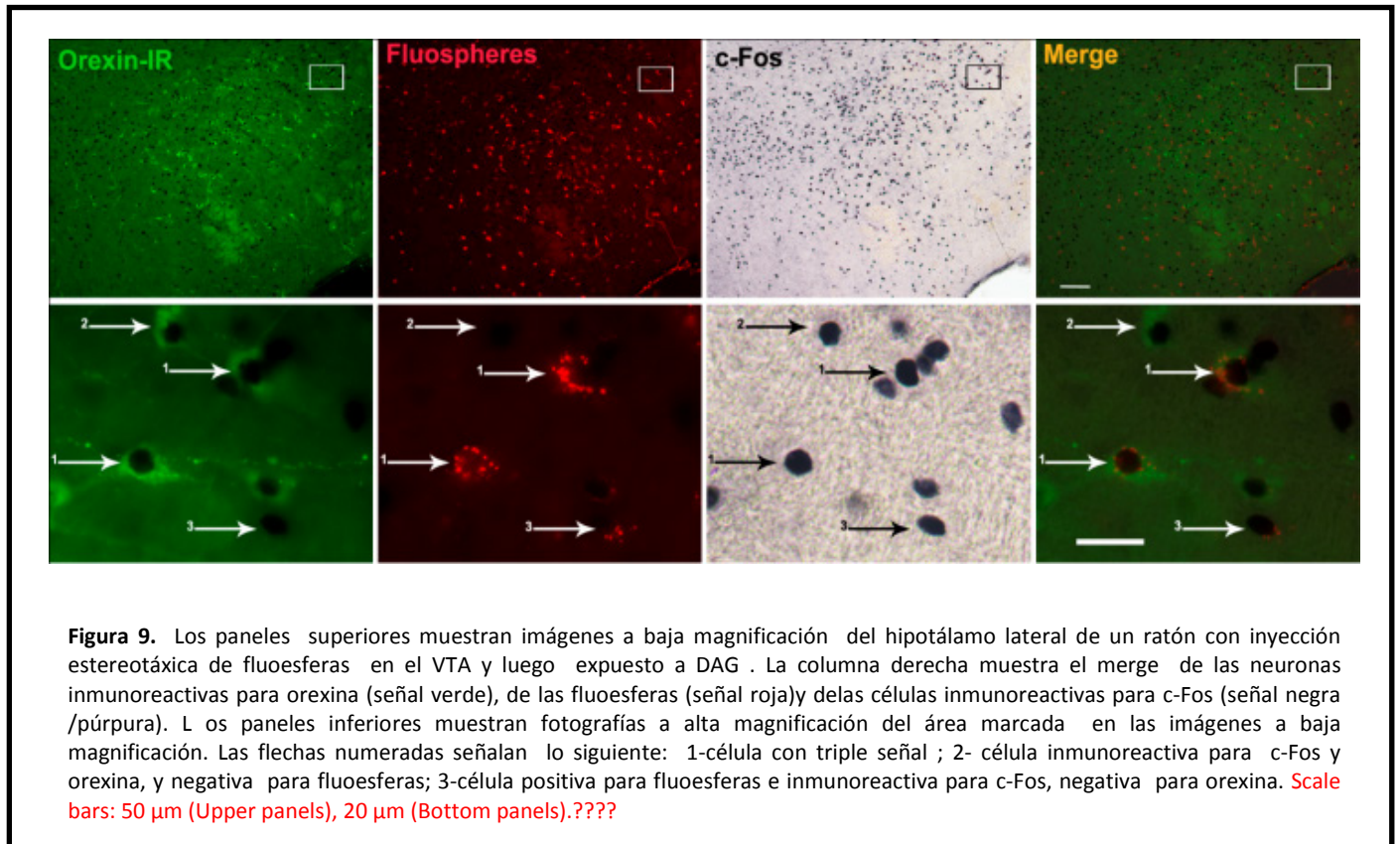
sustrato neuroanatómico de orexina dentro del VTA se realizó una inmunohistoquímica doble contra orexina y contra TH en secciones de ratón conteniendo el VTA. Se observaron fibras de orexina dentro de los tres sub-núcleos del VTA en donde se encontraron terminales inmunoreactivas para orexina haciendo contacto cercano con neuronas inmunoreactivas para TH (Figura 8). El análisis cuantitativo indicó que  $84.6 \pm 8.8$ ,  $86.7 \pm 6.6$  and  $95.9 \pm 8.7$  neuronas inmunoreactivas para TH reciben aparente contacto con fibras inmunoreactivas para orexina en los



**Figura 8.** En esta figura se muestran microfotografías representativas de secciones del VTA sometidas a una inmunohistoquímica doble usando anticuerpos anti-orexina (señal negra /púrpura) y anti-TH (señal marrón). El panel superior muestra una imagen a baja magnificación y el inferior muestra imágenes a alta magnificación. El panel 1 muestra el núcleo IF, el panel 2 muestra el núcleo PN, y el panel 3 muestra el núcleo PBP. Las puntas de flecha señalan las fibras inmunoreactivas para orexina y las flechas señalan las células inmunoreactivas para TH que hacen contacto con dichas fibras. Escala 200  $\mu\text{m}$  (baja magnificación), 20  $\mu\text{m}$  (Alta magnificación)

núcleos PN, PBP e IF respectivamente ( $p > 0.05$ ). Finalmente Se evaluó si las neuronas de orexina que envían sus proyecciones al VTA respondían a la ingesta aguda de HFD. Para esto, ratones de la misma cepa fueron primero inyectados con fluoesferas rojas (FluoSpheres Carboxylate-Modified Microspheres, Invitrogen cat.# F8793) en el VTA mediante una cirugía estereotáxica, y luego fueron expuestos a HFD durante 2 horas. Posteriormente, los cerebros se procesaron para una inmunohistoquímica doble contra c-Fos y orexina. Se encontraron un  $18.4 \pm 2.1\%$  de neuronas doblemente marcadas con fluoesferas e inmunoreactivas para orexina del total de células de orexina distribuidas por todo el LHA (Figura 9). El análisis cuantitativo indicó que un  $93.2 \pm 2.9\%$  de neuronas con señal de fluoesferas e inmunoreactivas para orexina fueron positivas para c-Fos. Además,

un  $18.8 \pm 5.5$  % de neuronas marcadas solo con fluoesferas fueron positivas para c-Fos. Por lo tanto la ingesta aguda de dieta alta en grasa activa neuronas de orexina del LHA que inervan el VTA.



## 7. TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN REALIZADOS O PUBLICADOS EN EL PERIODO.

**7.1. PUBLICACIONES.** Debe hacerse referencia, exclusivamente a aquellas publicaciones en la cual se halla hecho explícita mención de su calidad de Becario de la CIC. (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Toda publicación donde no figure dicha aclaración no debe ser adjuntada. Indicar el nombre de los autores de cada trabajo, en el mismo orden que aparecen en la publicación, informe o memoria técnica, donde fue publicado, volumen, página y año si corresponde; asignándole a cada uno un número. En cada trabajo que el investigador presente -si lo considerase de importancia- agregará una nota justificando el mismo y su grado de participación.

- "Short-term cold exposure in rodents activates TRH neurons exclusively in the hypothalamic paraventricular nucleus and raphe pallidus"

Agustina Cabral\*, Spring Valdivia\*, Mirta Reynaldo, Nicole Cyr, Eduardo A. Nillni, Mario Perello (\* igual contribución.)

Neuroscience Letters 2012 Jun 19;518(2):86-91

- Acute High Fat Diet Consumption Activates the Mesolimbic Circuit and Requires Orexin Signaling in a Mouse Model.

Valdivia S, Patrone A, Reynaldo M, Perello M. (2014) PLoS ONE 9(1): e87478. doi:10.1371/journal.pone.0087478

**7.2. PUBLICACIONES EN PRENSA.** (Aceptados para su publicación. Acompañar copia de cada uno de los trabajos y comprobante de aceptación, indicando lugar a que ha sido remitido. Ver punto 7.1.)

**7.3. PUBLICACIONES ENVIADAS Y AUN NO ACEPTADAS PARA SU PUBLICACIÓN.** (Adjuntar copia de cada uno de los trabajos. Ver punto 7.1.)

-Divergent neuronal circuitries underlying orexigenic effects of peripheral or central ghrelin in male mice: critical role of brain accessibility

Agustina Cabral, Spring Valdivia, Gimena Fernandez, Mirta Reynaldo, Mario Perello  
Journal of Neuroendocrinology( En revision)

**7.4. PUBLICACIONES TERMINADAS Y AUN NO ENVIADAS PARA SU PUBLICACIÓN.** (Adjuntar resúmenes de no más de 200 palabras)

**7.5. COMUNICACIONES.** (No consignar los trabajos anotados en los subtítulos anteriores)

-“Study of the interaction between ghrelin- and high fat diet-induced acute food intake in mice”. Valdivia S., Cabral A., Patrone A., Reynaldo M., Perello M.  
XXVI Congreso Anual de la Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencia, 18-22 Octubre 2011 Huerta Grande, Córdoba

-“Cold exposure activates Thyrotropin Releasing Hormone (TRH)-producing neurons in specific brain nuclei”. Valdivia S., Cabral A., Reynaldo M., Gordon S., Quiroga Y., Nillni E., Perello M.  
XXVI Congreso Anual de la Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencia, 18-22 Octubre 2011 Huerta Grande, Córdoba

- "Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF neurons". Cabral A., Valdivia S., Patrone A, Reynaldo M., Suescun O., Zigman J., Perelló M.  
XXVI Congreso Anual de la Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencia, 18-22 Octubre 2011 Huerta Grande, Córdoba

-"Neuronal populations involved in binge eating behaviors"  
Valdivia S., Cabral A., Patrone A., Fernández G., Reynaldo M., Perelló M.  
XXVII Congreso Anual de la Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencia, 3-5 de Octubre 2012 Huerta Grande, Córdoba

-Ghrelin activates hypophysiotropic CRF neurons through NPY-independent neuronal circuitries." Cabral A, Valdivia S., Patrone A., Fernandez G., Reynaldo M., Perelló M.  
XXVII Congreso Anual de la Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencia, 3-5 de Octubre 2012 Huerta Grande, Córdoba

-“Study of circuitries mediating ghrelin-induced activation of hypophysiotropic CRF neurons” Cabral A., Valdivia S., Reynaldo M., Raingo J., Perelló M.  
Society for Neuroscience Annual Meeting, 13-17 octubre 2012, New Orleans

-“Acute high fat diet consumption activates the mesolimbic circuit and requires the orexin signaling”. Valdivia S., Patrone A, Reynaldo M., Perello M.  
XXVIII Congreso anual de la Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencias, 2013 Huerta grande, Córdoba

-“Divergent neuronal circuitries underlying orexigenic effects of cerebrospinal fluid ghrelin: critical role of brain accessibility  
Cabral A., Fernandez G., Patrone A., Valdivia S., Reynaldo M., Perello M.  
XXVIII Congreso anual de la Sociedad Argentina de Investigacion en Neurociencias,  
2013 Huerta grande, Cordoba

**7.6. TRABAJOS EN REALIZACIÓN.** (Indicar en forma breve el estado en que se encuentran)

**8. OTROS TRABAJOS REALIZADOS.** (Publicaciones de divulgación, textos, etc.)

**8.1. DOCENCIA**

**8.2. DIVULGACIÓN**

**8.3. OTROS**

**9. ASISTENCIA A REUNIONES CIENTÍFICAS.** (Se indicará la denominación, lugar y fecha de realización y títulos de los trabajos o comunicaciones presentadas)

- XXVI Congreso Anual de la Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencia, 18-22 de Octubre 2011 Huerta Grande, Córdoba
- 2º Simposio Franco-Argentino de Neurociencias, 10-12 abril Buenos Aires. Participante
- Fronteras en Biociencia, 22-25 abril 2012 Buenos Aires. Participante
- XXVII Congreso Anual de la Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencia, 3-5 de Octubre 2012 Huerta Grande, Córdoba
- Primer Congreso Internaciona Cientifico y Tecnologico de la Provincia de Buenos Aires, 19 y 20 de septiembre de 2013, La Plata
- XXVIII Congreso Anual de la Sociedad Argentina de Investigacion en Neurociencia, Octubre 2013 Huerta Grande , Cordoba

**10. CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO, VIAJES DE ESTUDIO, ETC.** (Señalar características del curso o motivo del viaje, duración, instituciones visitadas y si se realizó algún entrenamiento)

- Curso de postgrado CICUAL: ANIMALES DE LABORATORIO EN INVESTIGACIONES CIENTIFICAS: REQUERIMIENTOS INTERNACIONALES PARA SU USO Y CUIDADO”: MODULO II., 19 y 20 de octubre de 2011, Facultad de Ciencias Veterinarias-UNLP
- Curso de postgrado CICUAL: ANIMALES DE LABORATORIO EN INVESTIGACIONES CIENTIFICAS:REQUERIMIENTOS INTERNACIONALES PARA SU USO Y CUIDADO”: MODULO IV., 1y 2 de agosto de 2012, Facultad de Ciencias Veterinarias-UNLP
- "Sculpting the Architecture and Physiology of the Brain: Hormones have a lot to Say!"  
Endocrine implications for developmental programming, reproduction and behavior  
Curso organizado por la Sociedad Argentina de investigación en neurociencia y fue dado en el marco de XXVII Congreso Anual de la Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencias 1-5 Octubre, 2012. Huerta Grande, Córdoba, ARGENTINA
- Curso de Postgrado : Intoduccion a los métodos de conocimiento científico , 2013. Facultad de Ciencias Exactas UNLP

**11. DISTINCIONES O PREMIOS OBTENIDOS EN EL PERIODO**

- 2º premio al mejor poster del Primer Congreso Científico y Tecnológico de la Provincia de Buenos Aires

## 12. TAREAS DOCENTES DESARROLLADAS EN EL PERIODO

**13. OTROS ELEMENTOS DE JUICIO NO CONTEMPLADOS EN LOS TÍTULOS ANTERIORES** (Bajo este punto se indicará todo lo que se considere de interés para la evaluación de la tarea cumplida en el período)

**14. TÍTULO DEL PLAN DE TRABAJO A REALIZAR EN EL PERIODO DE PRORROGA O DE CAMBIO DE CATEGORÍA** (Deberá indicarse claramente las acciones a desarrollar)

Estudio de los circuitos neuronales que median los efectos de ghrelina sobre los aspectos hedónicos del apetito

Durante el segundo año de la beca de perfeccionamiento se profundizará en el estudio de los mecanismos neuronales que regulan los comportamientos de tipo atracón por dieta palatable. Se continuará con el uso de los protocolos crónicos de ingesta compulsiva de alimento de manera de determinar los circuitos activados por estos comportamientos asociados a la ingesta de dieta rica en grasa y el potencial rol modulador de ghrelina sobre ellos. Para esto se usarán modelos de ratones modificados genéticamente (uno deficiente del receptor de ghrelina, y otro que expresa la proteína GFP bajo el control del promotor del receptor de ghrelina, GHSR-GFP), con los que cuenta el laboratorio de neurofisiología.

Los objetivos específicos para abordar en este plan son:

- 1- Para determinar el rol de ghrelina en la ingesta compulsiva de alimento que se produce al exponer los animales durante 2hs por día a una dieta rica en grasa, durante 4 días consecutivos. Se usarán tres estrategias experimentales
  1. a- inyección de ghrelina periférica durante los cuatro días consecutivos previo a la exposición a dieta rica en grasa.
  1. b- inyección de ghrelina ICV durante los cuatro días consecutivos previo a la exposición a dieta rica en grasa
  1. c- Realización del protocolo crónico de atracón con ratones deficientes del receptor de ghrelina o ratones GHSR-GFP.

---

### Condiciones de Presentación

- A. El Informe Científico deberá presentarse dentro de una carpeta, con la documentación abrochada y en cuyo rótulo figure el Apellido y Nombre del Becario, la que deberá incluir:
    - a. Una copia en papel A-4 (puntos 1 al 14).
    - b. Las copias de publicaciones y toda otra documentación respaldatoria, deben agregarse al término del desarrollo del informe
    - c. Informe del Director de tareas con la opinión del desarrollo del becario (en sobre cerrado).
-

**Nota:** El Becario que desee ser considerado a los fines de una prórroga, deberá solicitarlo en el formulario correspondiente, en los períodos que se establezcan en los cronogramas anuales.

.....  
Firma del Director

.....  
Firma del Becario