

Curriculum Vitae

Federico DAJAS MENDEZ

Actualizado: 01/06/2016



Publicado: 20/07/2017

Sistema Nacional de Investigadores

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica

Categorización actual: Nivel III

Ingreso al SNI: Activo(01/11/2008)



Evaluador perteneciente a comité,
participó en: 2008, 2009

Datos generales

Información de contacto

E-mail: fdajas@gmail.com.uy

Teléfono: 598 2 4871616

Dirección: Avda Italia 3318, 11600, Montevideo, Uruguay

URL: iibce.edu.uy

Institución principal

Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable / MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable» / Ministerio de Educación y Cultura / Uruguay

Dirección institucional

Dirección: MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable» / Departamento de Neuroquímica / 11600 / Montevideo / Montevideo / Uruguay

Teléfono: (+5982) 4871616

Fax: 487 5461

E-mail/Web: fdajas@gmail.com / iibce.edu.uy

Formación

Formación concluida

Formación académica/Titulación

Especialización

1976 - 1978 Especialización/Perfeccionamiento
Especialización en Psiquiatría
Facultad de Medicina - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay
Obtención del título: 1978
Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Clínica / Psiquiatría

Grado

1966 - 1976 Grado
Medicina
Facultad de Medicina - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay
Obtención del título: 1976
Palabras clave: Medicina
Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Clínica / Medicina General e Interna

Formación complementaria

Otras instancias

1996	<p>Otros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Investigador visitante: Universidad de Nueva York, Depto. Neurocirugía</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Fullbright Comission , Estados Unidos</p> <p><i>Palabras clave:</i> neurodegeneración</p> <p><i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Fisiología / neurociencias</p>
1990	<p>Otros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Investigador visitante: Depto Farmacología, Universidad de Oxford, Inglaterra</p> <p><i>Institución organizadora:</i> UE (Unión Europea) , Inglaterra</p> <p><i>Palabras clave:</i> fasciculina</p> <p><i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Fisiología / neurociencias</p>
1987	<p>Otros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Pasantía: Depto. Psiquiatría, Hospital Karolinska, Estocolmo, Suecia</p> <p><i>Institución organizadora:</i> ISP (International Science Programs) , Suecia</p> <p><i>Palabras clave:</i> depresión, suicidio</p> <p><i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / biomedicina,neurociencias</p>
1982	<p>Otros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Pasantía: Hospital Ramon y Cajal, Madrid</p> <p><i>Institución organizadora:</i> ICE (Instituto de Cooperación Iberoamericana) , España</p> <p><i>Palabras clave:</i> ritmo theta cerebral</p> <p><i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Fisiología / neurociencias</p>
1979	<p>Otros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Pasantía postgrado: Depto Histología, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia</p> <p><i>Institución organizadora:</i> ISP (International Science Programs) , Suecia</p> <p><i>Palabras clave:</i> neurotransmisores</p> <p><i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias</p>
1978	<p>Otros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Pasantía postgrado: Centro Bio Médico, Universidad de Uppsala, Suecia</p> <p><i>Institución organizadora:</i> ISP (International Science Programs) , Suecia</p> <p><i>Palabras clave:</i> separación de proteínas</p> <p><i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Química orgánica</p>

Construcción institucional

En la Presidencia (y Vicepresidencia) del Consejo Directivo del IIBCE (2005--2014): a) Obtuvimos la exoneración impositiva para las donaciones al IIBCE . b) Se promovió (contribuimos a su redacción e implementación) el Reglamento de Funcionamiento actual del IIBCE, con elección por pares y organización en Divisiones y Departamentos. c) Promovimos la formación de las Plataformas de Alta Tecnología. d) Se obtuvieron cargos como para organizar por primera vez la estructura piramidal de los Departamentos, de Grado 1 a 5. d) Promovimos (contribuimos a la redacción del estatuto y su gestión) la formación de la Fundación de Apoyo al Instituto Clemente (FAICE).

Idiomas

Francés

Entiende (Muy Bien) / Habla (Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Bien)

Inglés

Entiende (Muy Bien) / Habla (Muy Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Muy Bien)

Areas de actuación

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Actuación Profesional

Cargos desempeñados actualmente

Desde: 08/1987

Profesor Grado 5 , (15 horas semanales) , Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Uruguay

Desde: 03/1989

Jefe de Departamento , (40 horas semanales / Dedicación total) , MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable» , Uruguay

Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Uruguay

Vínculos con la institución

08/1987 - Actual, Vínculo: [Profesor Grado 5, \(15 horas semanales\)](#)

Actividades

11/2014 - 11/2014

Docencia , Doctorado

Neuroquímica. Curso teórico práctico de postgrado , Organizador/Coordinador , 3d Latin American School of Advanced Neurochemistry

11/2012 - 12/2012

Docencia , Doctorado

Abordajes preclínicos para el estudio de la neurotransmisión en el sistema nervioso central , Invitado , Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

09/2012 - 09/2012

Docencia , Doctorado

Neuroquímica , Organizador/Coordinador , 2nd. Latin American School of Neurochemistry

09/2011 - 09/2011

Docencia , Doctorado

Abordajes preclínicos para el estudio de la neurotransmisión en el sistema nervioso central , Invitado , Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

03/2011 - 03/2011

Docencia , Doctorado

Organizador/Coordinador , Ricardo Milidi Neuroscience training Program

09/2010 - 09/2010

Docencia , Doctorado

Neurofarmacología de Productos Naturales , Invitado , Programa de Farmacología Clínica y Experimental de la Universidad de Varese

03/2009 - 03/2009

Docencia , Doctorado

Neurociencias, Curso Internacional , Organizador/Coordinador , XIV Escuela Latinoamericana de Neurociencias

03/2009 - 03/2009

Docencia , Doctorado

Neuroquímica , Organizador/Coordinador , 1a. Escuela Latinoamericana de Neuroquímica (Latinamerican ISN School of Neurochemistry)

03/2008 - 03/2008

Docencia , Doctorado

Neurofarmacología, Neurociencias , Organizador/Coordinador , Neurofarmacología de Productos Naturales

03/2007 - 03/2007

Docencia , Doctorado

Neurociencias , Organizador/Coordinador , XII Escuela Latinoamericana de Neurociencias

08/1994 - 08/1994

Docencia , Doctorado

Measurement of neurotransmitter release. Microdialysis in Basic and clinical sciences , Organizador/Coordinador , Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

07/1994 - 07/1994

Docencia , Doctorado

Aproximaciones neuroquímicas in vivo e in vitro al estudio del CNS , Organizador/Coordinador , Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

03/1993 - 03/1993

Docencia , Doctorado

Interaccion de neurotransmisores y traducción de señales en los ganglios basales , Responsable , Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

09/1992 - 09/1992

Docencia , Doctorado

Algunos aspectos de la bioquímica del comportamiento , Organizador/Coordinador , Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

03/1996 - 03/2007

Capacitación/Entrenamientos dictados , IIBCE , Depto Neuroquímica

I a XII Escuela Latinoamericana de Neurociencias

03/1993 - 03/1993

Capacitación/Entrenamientos dictados , IIBCE , Depto. Neuroquímica

Aspectos Neuroquímicos del Comportamiento

06/1989 - 06/1989

Capacitación/Entrenamientos dictados , IIBCE , Depto. Neuroquímica

Curso Regional de Neuroquímica

Ministerio de Educación y Cultura , MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable» , Uruguay

[Vínculos con la institución](#)

03/1989 - Actual, *Vínculo:* Jefe de Departamento, (40 horas semanales / Dedicación total)

03/1981 - 03/1989, *Vínculo:* Investigador Asistente, (40 horas semanales / Dedicación total)

10/1970 - 03/1982, *Vínculo:* Ayudante de Investigación, (40 horas semanales)

Actividades

03/2010 - 03/2013

Dirección y Administración , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Vice presidente Consejo Directivo

03/2007 - 03/2010

Dirección y Administración , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Presidente consejo directivo

03/1995 - 03/1997

Dirección y Administración , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Miembro del Consejo Directivo

03/1989 - 03/1991

Dirección y Administración , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Integrante consejo directivo

03/2011 - Actual

Líneas de Investigación , Depto Neuroquímica , instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Flavonas naturales y protección neuronal. Relación entre la estructura molecular y mecanismos implicados en la sobrevivencia neuronal ante el daño oxidativo. , Coordinador o Responsable

03/2010 - Actual

Líneas de Investigación , Depto de Neuroquímica , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Inducción de defensas antioxidantes endógenas a través de la vía Nrf2 por flavonoides: implicancia en la

neuroprotección , Coordinador o Responsable

03/2007 - Actual

Líneas de Investigación , Depto .de Neuroquímica , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable
Protección por nanosomas de Quercetina del daño cerebral en un modelo asfixia perinatal en cerdos recién nacidos. , Coordinador o Responsable

11/2003 - Actual

Líneas de Investigación , Depto Neuroquímica , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable
Achyrocline satureioides ('Marcela') como neuroprotector cerebral , Coordinador o Responsable

01/1999 - Actual

Líneas de Investigación , Depto. de Neuroquímica , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable
Neuroprotección por agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina , Coordinador o Responsable

01/1990 - Actual

Líneas de Investigación , Depto de Neuroquímica , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable
Biotecnología de Productos Naturales y el rol neuroprotector de quercetina. , Coordinador o Responsable

10/2015 - Actual

Docencia , Especialización
Psicobiología y epigenética de las conductas suicidas , Invitado , Escuela de Graduados, Facultad de Medicina, UDELAR

09/2014 - 09/2015

Docencia , Especialización
Psicobiología de la violencia y las conductas agresivas , Invitado , Postgrado de Psiquiatría, Facultad de Medicina, UDELAR

03/2009 - 03/2009

Docencia , Perfeccionamiento
NEUROCIENCIA , Organizador/Coordinador , Neurofarmacología de productos naturales

12/2012 - 12/2014

Docencia , Doctorado
DIPLOMADO INTERNACIONAL DE NEUROFARMACOLOGÍA , Invitado , Escuela de Postgrado, MEDICHI, Universidad de Chile, Facultad de Medicina

03/2011 - 03/2011

Docencia , Doctorado
Neurociencias , Organizador/Coordinador

03/2007 - 03/2007

Docencia , Doctorado
Curso de Neurociencias , Organizador/Coordinador

01/1996 - 05/1997

Pasantías , Depto. de Neurocirugía, Centro Medico , Universidad de Nueva York, Nueva York, USA
Fulbright Professor

11/1991 - 05/1992

Pasantías , Departamento de Farmacología , Universidad de Oxford, Inglaterra
Profesor visitante

10/1986 - 04/1987

Pasantías , Clínica Psiquiátrica , Hospital karolinska, Estocolmo, Suecia
Investigador visitante

11/1985 - 03/1986

Pasantías , Departamento de Histología , Instituto karolinska, Estocolmo, Suecia
Pasantía de perfeccionamiento

01/1981 - 04/1981

Pasantías , Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España
Pasantía de Perfeccionamiento en Neurología Experimental

08/1978 - 10/1979

Pasantías , Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia , Departamento de Histología

Pasantía de postgrado

11/1999 - 11/1999

Otra actividad técnico-científica relevante

First International Symposium: Natural Products Research in Three continents.

06/2010 - Actual

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Departamento de Neuroquímica , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Neuroprotección por una preparación nanosomal de quercetina , Coordinador o Responsable

07/2011 - 08/2014

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable , Departamento de Neuroquímica

A comparative study of the toxicity, protective and cell defense induction capacity of flavones from kenyan plants and lipophilic semi-synthetic derivatives , Coordinador o Responsable

10/2008 - 10/2009

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Departamento de Neuroquímica , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Structure-activity relationship study of the toxicity, protective and cell defense induction capacity of flavonoids from kenyan plants. , Coordinador o Responsable

01/2004 - 12/2007

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Departamento de Neuroquímica , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Neuroplasticity in rat striatum , Coordinador o Responsable

01/1984 - 12/2006

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Departamento de Neuroquímica , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Searching end characterization of bioactive natural compounds , Coordinador o Responsable

01/2002 - 12/2002

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Departamento de Neuroquímica

Estudio de la potencialidad del Ácido 2,4-Diclorofenoxiacético como disruptor neuroendócrino en ratas expuestas durante su desarrollo , Coordinador o Responsable

01/1995 - 12/1998

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Departamento de Neuroquímica , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Capacidad antioxidante cerebral de moléculas de origen natural y derivados sintéticos , Coordinador o Responsable

01/1995 - 12/1997

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Departamento de Neuroquímica , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Modificaciones estructurales de la fasciculina por técnicas de ingeniería genética , Coordinador o Responsable

01/1995 - 12/1997

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Departamento de Neuroquímica , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Searching of anxiolytics and antioxidants from the North African Flora , Coordinador o Responsable

01/1984 - 12/1997

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Departamento de Neuroquímica, Depto Psicofarmacología , IIBCE/Hospital Psiquiátrico

Cross-cultural studies of the psychobiology of depression and suicide. , Coordinador o Responsable

01/1993 - 01/1995

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Instituto de Biología, Facultad de Ciencias , Unidad Asociada de Neuroquímica

Identificación de principios activos de la manzanilla (Chamomila recutita), tradicionalmente utilizada como sedante , Coordinador o Responsable

01/1991 - 12/1994

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Departamento de Neuroquímica , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Fasciculina as a tool to study cholinergic and non cholinergic functions of acetylcholinesterase in the substantia nigra , Coordinador o Responsable

12/1992 - 06/1994

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Instituto de Biología, Facultad de Ciencias , Unidad Asociada de Neuroquímica
Evaluación temprana de los desórdenes de la Atención, Impulsividad e Hiperactividad del Niño , Coordinador o Responsable

Universidad de la República , Facultad de Veterinaria - UDeLaR , Uruguay

Vínculos con la institución

10/1968 - 12/1971, *Vínculo:* Ayudante de Histología, (20 horas semanales)

Universidad de la República , Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay

Vínculos con la institución

01/1972 - 12/1972, *Vínculo:* Adjunto en Ciencias Biológicas - Ciclo Básico, Docente Grado 2 Interino, (20 horas semanales)

03/1987 - 10/1997, *Vínculo:* Cordinador, Depto Psicofarmacología, Clínica, Docente Grado 4 Honorario, (20 horas semanales)

Lineas de investigación

Título: Achyrocline satureioides ('Marcela') como neuroprotector cerebral

Tipo de participación: Coordinador o Responsable

Objetivo: El proceso de envejecimiento está asociado con la aparición de patologías neurodegenerativas crónicas y agudas. Entre estas últimas se encuentran los accidentes cerebro-vasculares (ACV) con una elevada incidencia y prevalencia en el mundo y para los que desafortunadamente las terapias existentes son escasas e ineficientes. Cuando se estudia la fisiopatología de esta patología se describe el estrés oxidativo y la inflamación como dos de los muchos eventos que justifican la muerte neuronal que ocurre en estos pacientes. Es por esa razón que los compuestos con acciones antioxidantes y anti-inflamatorias son potenciales candidatos para ofrecer neuroprotección frente a estos ACV. Achyrocline satureioides ('Marcela') es una planta muy consumida por los pobladores de Sudamérica y sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios han sido justificados por su elevado contenido en polifenoles como los flavonoides quercetina y luteolina. En este proyecto investigamos el potencial protector en el ACV isquémico de un tratamiento oral crónico con una decocción de 'Marcela' administrada a ratas durante 7, 14 y 21 días. Nuestros resultados hasta el presente confirman que esos tratamiento logran aminorar las deficiencias motoras y funcionales de los animales tratados con la decocción y el tratamiento con 21 días logró disminuir el tamaño del infarto cerebral en un 32% con respecto a los animales no tratados con la decocción. También se cuantificó un aumento significativo de las neuronas conservadas en el estriado ipsilateral a la lesión isquémica de los animales tratados con la decocción durante 21 días y se observó una disminución de neuronas en sufrimiento en esta zona cerebral seriamente afectada por la oclusión arterial.

Equipos: Felicia Rivera(Integrante)

Palabras clave: Achyrocline satureioides; neuroproteccion

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

Título: Biotecnología de Productos Naturales y el rol neuroprotector de quercetina.

Tipo de participación: Coordinador o Responsable

Objetivo: Los enormes desarrollos tecnológicos actuales que han permitido incrementar la duración media de la vida a más del doble en solo un siglo, aun no han proporcionado herramientas terapéuticas para las principales patologías del cerebro. Las enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, la demencia de Alzheimer o las enfermedades cerebrovasculares carecen de tratamiento específico. Por ello, la búsqueda de moléculas que puedan prolongar la vida de las neuronas, mejorando la expresión de su arsenal genético o la acción de sus defensas moleculares, tiene un gran significado en la investigación científica en salud humana. La enorme diversidad molecular de la naturaleza, sobre todo en regiones del mundo como Sud América puede transformarse en una fuente inagotable de nuevas moléculas efectivas en la protección neuronal. En el Departamento de Neuroquímica se estudian moléculas provenientes de plantas nativas nacionales y regionales y productos del mar como algas, en su potencial como herramientas terapéuticas para enfermedades neurológicas de gran prevalencia. Estas actividades se resumen en el nombramiento del Departamento como CATEDRA UNESCO: "Productos Naturales bioactivos". En este contexto, se apunta al aislamiento, caracterización, estudios estructural-función y semisíntesis de extractos y moléculas de origen natural provenientes de plantas y de productos del mar. El programa apunta particularmente a moléculas neuroactivas con capacidad neuroprotectora, en situaciones como la isquemia cerebral o la Enfermedad de Parkinson. Se estudia en especial la capacidad neuroprotectora de Quercetina, caracterizando su acción en modelos in vitro e in vivo, los mecanismos de acción en relación a su capacidad antioxidante y su rol en la expresión génica de moléculas de supervivencia neuronal por estimulación de factores de transcripción y vías de señalización intraneuronales que engloban a las siruinas.

Equipos: Florencia Arredondo(Integrante); Carolina Echeverry(Integrante); Felicia Rivera(Integrante); Fernanda Blasina(Integrante); Lucía Vaamonde(Integrante)

Palabras clave: productos naturales; plantas medicinales; antioxidantes; flavonoides,flavonas

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Título: Flavonas naturales y protección neuronal. Relación entre la estructura molecular y mecanismos implicados en la sobrevida neuronal ante el daño oxidativo.

Tipo de participación: Coordinador o Responsable

Objetivo: Existe un creciente interés por el potencial neuroprotector de los flavonoides, como modelos estructurales para el diseño racional de nuevos fármacos capaces de prevenir la muerte celular por estrés oxidativo implicada en diversas enfermedades neurodegenerativas, tales como la Enfermedad de Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica, entre otras. Clásicamente los efectos beneficiosos de los flavonoides se han explicado por sus propiedades antioxidantes, particularmente como secuestradores de radicales libres. Sin embargo, actualmente se considera que esta propiedad no es suficiente para explicar la capacidad de protección celular de estos compuestos y se han descrito otros mecanismos de acción tales como: modulación enzimática, interacción con ciertos receptores, modulación de señales intracelulares que controlan la sobrevida, la muerte y la diferenciación celular. Dado que constituyen un grupo de compuestos naturales con gran diversidad estructural, permiten identificar sustituciones moleculares críticas relacionadas a las diferentes acciones biológicas que se han descrito. En este sentido, se han identificado las principales características estructurales que determinan la actividad secuestradora de radicales libres de los flavonoides (como en el caso de la quercetina que presenta sustituyentes dihidroxílicos en posiciones 3' y 4' en el anillo B, doble enlace entre los carbonos 2 y 3 y un grupo carbonilo en la posición 4). Sin embargo, escasos trabajos se han focalizado en estudios de relación estructura-actividad en sistemas celulares que involucren diferentes mecanismos en respuesta a un estímulo oxidativo. En este contexto, en colaboración con el Dr. Midiwo de la Universidad de Nairobi, Kenia y con el apoyo de la OPCW (Organization for the Prohibition of Chemical Weapons), hemos profundizado en el estudio de relación estructura-actividad evaluando la capacidad citoprotectora de 13 flavonas naturales (estructuralmente relacionadas con la quercetina) aisladas de plantas Keniáticas en un modelo de daño oxidativo en cultivo primario de células granulares de cerebelo. Este estudio mostró que solo cuatro de las 13 flavonas evaluadas son neuroprotectoras, indicando la existencia de características estructurales específicas para esta acción (Echeverry y colab., 2010). En este paradigma experimental, donde las neuronas fueron precondicionadas con las flavonas durante 24 hs antes de la injuria oxidativa, son necesarias las sustituciones de grupos hidroxilos en C5 y C7 del anillo A y en la posición C3 del anillo C, mientras que los OH en el anillo B pueden variar. (Echeverry y colab., 2010). Estos resultados indican que los requerimientos estructurales para la protección neuronal difieren de los necesarios para la capacidad antioxidante. En nuestro modelo las flavonas estarían interfaccionando con blancos intracelulares antes del momento de la injuria oxidativa, activando vías de señalización intracelular. Teniendo en cuenta estos antecedentes, nuestra línea de investigación se centra en el estudio de la relación estructura-actividad (SAR-structure-activity relationship) de flavonas sobre mecanismos implicados en la neuroprotección. El análisis de estas asociaciones de estructura- actividad contribuirá al diseño de nuevos compuestos destinados a prevenir, controlar o tratar patologías frecuentes que implican la existencia de muerte neuronal por EO. Para trabajar en este objetivo y basados en los resultados previos hemos seleccionado las siguientes flavonas:

Equipos: Carolina Echeverry(Integrante)

Palabras clave: flavonas; neuroprotección

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

Título: Inducción de defensas antioxidantes endógenas a través de la vía Nrf2 por flavonoides: implicancia en la neuroprotección

Tipo de participación: Coordinador o Responsable

Objetivo: Diversos estudios sostienen que un desbalance en la homeostasis redox y fallas en la función mitocondrial pueden llevar a eventos de estrés oxidativo y de muerte neuronal, contribuyendo al desarrollo y/o la progresión de enfermedades neurodegenerativas como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. En particular, existe un creciente interés por el estudio de los flavonoides como agentes terapéuticos capaces de prevenir la muerte celular por estrés oxidativo implicada en estas enfermedades. En general, los efectos beneficiosos de los flavonoides se han explicado por sus propiedades antioxidantes, secuestrando radicales libres. Sin embargo, actualmente se considera que esta propiedad no es suficiente para explicar la capacidad protectora de estos compuestos. En este sentido, estudios recientes en nuestro laboratorio aportaron evidencias que sugieren que la capacidad neuroprotectora del flavonoide quercetina involucraría la modulación de los niveles del antioxidante endógeno glutatión, a través de la activación de la vía dependiente del factor de transcripción NF-E2-related factor 2 (Nrf2). Esta vía es particularmente interesante como blanco de estudio para la prevención de la muerte celular por estrés oxidativo ya que activa la expresión de una batería de genes (genes ARE) que codifican para proteínas citoprotectoras y antioxidantes. En base a estos antecedentes, el objetivo general de esta tesis es estudiar la inducción de la vía Nrf2 por quercetina y flavonoides estructuralmente relacionados, como un posible mecanismo involucrado en la neuroprotección frente a estrés oxidativo. La realización de este proyecto permitirá un mejor conocimiento de la modulación de Nrf2 por flavonoides y permitirá establecer la relevancia de esta vía en sus mecanismos de neuroprotección.

Equipos: Florencia Arredondo(Integrante)

Palabras clave: Factores de transcripción; flavonoides

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

Título: Neuroprotección por agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina

Tipo de participación: Coordinador o Responsable

Objetivo: Búsqueda de agentes neuroprotectores en modelos experimentales de Enfermedad de Parkinson. a) Efectos beneficiosos del agonismo nicotínico en Enfermedad de Parkinson Estudios de nuestro grupo han mostrado que el agonismo nicotínico ejerce un efecto protector en un modelo de EP inducido por la administración de 6-hidroxidopamina- 6-OHDA- en la SN de ratas. El tratamiento con nicotina, en forma intermitente, antes y después de la inyección de 6-OHDA en la SN, previene la disminución de DA evaluada a los 8 días luego de la lesión. Este aumento es bloqueado por antagonistas de los receptores nicotínicos y es mimetizado por otros agonistas del receptor como la citisina y sus derivados halogenados. Por otra parte, el aumento de los niveles tisulares de DA en el lado lesionado se acompaña de un aumento de la actividad y la cantidad de la enzima de síntesis de la DA, la tirosina hidroxilasa (5). b) Agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina derivados del alcaloide citisina Desde el año 2004 hemos caracterizado una serie de agonistas nicotínicos derivados de citisina en relación a su potencial terapéutico en la enfermedad de Parkinson. La

citisina, un alcaloide quinolizidínico frecuentemente encontrado en plantas de la familia de las Fabáceas, se comporta como el agonista nicotínico más potente y selectivo por el subtipo $\alpha 4\beta 2^*$ comparándolo con la nicotina. Los ensayos in vitro mostraron que la halogenación en posición C-3 (3-Br-citisina y 3-I-citisina) incrementó significativamente la potencia de los citisinoides. Todos los citisinoides demostraron ser capaces de estimular preferentemente al sistema dopaminérgico (sobre otros sistemas de neurotransmisión) a través de los subtipos $\alpha 4/\alpha 6\beta 2^*$. A su vez, 3-Br-citisina fue el único agonista nicotínico capaz de inducir un aumento significativo en la actividad locomotora luego de su administración sistémica en agudo. Comprobamos que este efecto era mediado por los receptores nicotínicos localizados a nivel de las vías nigroestriatal y mesolímbica y los receptores dopaminérgicos D2. Por otra parte, 5-Br-citisina y citisina, al igual que nicotina, fueron capaces de prevenir la disminución de los niveles de dopamina en un modelo experimental de Parkinson inducido por la neurotoxina 6-OHDA. Los resultados obtenidos in vivo e in vitro sugieren que los citisinoides estudiados poseen potencial terapéutico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y confirman que los agonistas nicotínicos representan una valiosa herramienta farmacológica para el desarrollo de estrategias alternativas en el tratamiento de esta neuropatología. c) Neuroprotección por flavonoides en un modelo de Parkinson Experimental El estrés oxidativo (EO) es considerado como un factor importante de muerte neuronal en la Enfermedad de Parkinson (EP). Los tratamientos que existen actualmente para esta patología son solo sintomáticos y no detienen el progreso de la enfermedad. En este sentido, la búsqueda de nuevos agentes neuroprotectores, en especial aquellos que contrarresten el daño oxidativo, es muy importante. El principal objetivo de esta línea de investigación es la evaluación de la capacidad neuroprotectora de una preparación nanosomal de quercetina en un modelo experimental de EP (lesión inducida con la neurotoxina 6-hidroxidopamina en la Sustancia Nigra de ratas adultas S-D), habiéndose ya comprobado un efecto protector en las terminales dopaminérgicas del estriado.

Equipos: Gustavo Costa(Integrante); Giselle Prunell(Integrante); Andrés Abin(Integrante)

Palabras clave: receptor nicotínico de acetilcolina; neuroprotección

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Título: Protección por nanosomas de Quercetina del daño cerebral en un modelo asfixia perinatal en cerdos recién nacidos.

Tipo de participación: Coordinador o Responsable

Objetivo: A) Estudios de neuroprotección en un modelo en cerdo recién nacido de encefalopatía hipóxico isquémica encefálica. Objetivos: Se está trabajando en un modelo de encefalopatía hipóxico isquémica en cerdos recién nacidos, estudiando la neuroprotección por monitorización encefálica (EEG de amplitud integrada), monitorización hemodinámica y control del medio interno luego de aplicación de nanosomas de quercetina. 12 hs luego del inicio de la hipoxia se ha observado que el tratamiento con nanosomas permite obtener estabilidad hemodinámica y una mejora significativa de la función cerebral, eventos que se completan con el estudio de la anatomía patológica, las proteínas y ARN. B) Diseño de una preparación de Quercetina para lograr máxima biodisponibilidad encefálica y buena tolerancia hemodinámica, con neuroprotección frente a la hipoxia-isquemia encefálica Para esto se ha partido de una preparación liposomal, a la que se le confirmó la capacidad neuroprotectora en ratas adultas con oclusión de la arteria cerebral media, desarrollándose luego diversas preparaciones nanotecnológicas con el objetivo de permitir la administración intravenosa, carente de efectos no deseados, en pacientes que tanto en la etapa de recién nacidos como adultos presenten muerte neuronal masiva. Se ha podido comprobar la seguridad y efectividad de la administración intravenosa de la preparación nanosomal en cerdo nacido, anestesiado, ventilado, con monitorización hemodinámica de presión pulmonar arterial, sistémica, gasto cardiaco, pulsioximetría, electrocardiograma, electroencefalograma de amplitud integrada, equilibrio ácido base y metabolismo glucídico.

Equipos: Fernanda Blasina(Integrante); Lucía Vaamonde(Integrante)

Palabras clave: asfixia perinatal; nanosomas de quercetina; neuroprotección

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

Proyectos

2010 - Actual

Título: Neuroprotección por una preparación nanosomal de quercetina, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* Las enfermedades que involucran muerte neuronal focal o masiva en el cerebro, tanto en el adulto como en el recién nacido, son una causa muy frecuente de muerte e incapacidad en Uruguay y en el mundo. Pese a ello, no existen en la actualidad terapéuticas efectivas para su tratamiento. Investigaciones realizadas en el Depto. de Neuroquímica del Instituto Clemente Estable mostraron que la Quercetina, una molécula aislada de la 'Marcela' (*Achyroclines satureioides*), protege al tejido cerebral del daño causado por una falta del riego sanguíneo (isquemia) en ratas, cuando es encapsulada en pequeñas esferas lipídicas, los liposomas. Con la asociación al proyecto del Depto de Neonatología del Hospital de Clínicas, la Quercetina se probó en un modelo de hipoxia en cerdos recién nacidos, que simula la situación de asfixia neonatal en humanos. La preparación liposomal de Quercetina demostró ser efectiva en la protección de la función cerebral, pero presentó efectos secundarios a nivel de la circulación pulmonar. Por ello, y para poder obtener en forma segura el efecto beneficioso de Quercetina en patologías neurológicas, en el presente proyecto se mejoró la forma liposomal de Quercetina desarrollando una preparación nanosomal lográndose demostrar su seguridad hemodinámica, y su eficacia terapéutica en el control del daño cerebral, estableciendo las condiciones para su administración intravenosa en clínica humana. El proyecto utiliza por primera vez en el país la nanotecnología aplicada a la biomedicina, diseñando un sistema de transporte molecular plasmático para compuestos naturales, demostrando su efectividad en la protección cerebral en patologías de gran incidencia.

Tipo: Investigación

Alumnos: 1(Maestría/Magister), 1(Doctorado)

Equipo: Lucía Vaamonde(Integrante); Fernanda Blasina(Integrante)

Financiadores: Institución del exterior / EUROFARMA / Apoyo financiero

Palabras clave: quercetina; neuroprotección

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular /

neurociencias

1992 - 1994

Título: Evaluación temprana de los desórdenes de la Atención, Impulsividad e Hiperactividad del Niño, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* Objetivos: Generales: Desarrollar una batería de tests biológicos y neuropsiquiátricos para la detección temprana y específica de los déficits atencionales del niño y los trastornos de conducta del adolescente Particulares Establecer el valor de la excreción basal de noradrenalina para el diagnóstico del déficit atencional en niños y adolescentes. Adaptar a nuestro medio tests computarizados para la evaluación de los trastornos de atención e impulsividad.

Tipo: Investigación

Alumnos:

Equipo: Pilar Bailador(Integrante)

Financiadores: Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

Palabras clave: deficit atencional; noradrenalina

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

1991 - 1994

Título: Fasciculin as a tool to study cholinergic and non cholinergic functions of acetylcholinesterase in the substantia nigra, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* In a Research Project supported by the Bilateral Cooperation with the European Community, the effects of the peptide fasciculin (FAS), a potent inhibitor of acetylcholinesterase (AChE) were examined, following unilateral microinfusion, on tissue levels of monoamines in the rat substantia nigra and concomitant circling behaviour. Any possible interaction of FAS with nigral dopamine systems was further investigated by testing the peptide in animals that five days earlier had undergone a 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesion of the SN such that dopamine and AChE were significantly but not completely reduced. It was concluded that in the SN, FAS can have biochemical and behavioural actions independent of local dopamine systems and linked to cholinergic transmission. In addition, treatment with FAS in the substantia nigra also reveals the possible existence of at least two distinct pools of AChE with, respectively, non-cholinergic and cholinergic actions.

Tipo: Investigación

Alumnos:

Equipo: Gustavo Costa(Integrante); Rodolfo Silveira(Integrante); Dajas, F(Responsable)

Financiadores: Institución del exterior / Unión Europea / Apoyo financiero

Palabras clave: Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

1993 - 1995

Título: Identificación de principios activos de la manzanilla (Chamomila recutita), tradicionalmente utilizada como sedante, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* El Proyecto se propuso explorar la presencia de principios ansiolíticos en la Manzanilla. lograndose aislar un grupo de flavonas con importante acción sedante.

Tipo: Investigación

Alumnos: 2(Pregrado),

Equipo: Gustavo Costa(Integrante); Giselle Prunel(Integrante); Federico Dajas-Bailador(Integrante)

Financiadores: Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

Palabras clave: productos naturales; ansiolíticos; plantas medicinales

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Ciencias de las Plantas, Botánica / Neurociencias

1984 - 1997

Título: Cross-cultural studies of the psychobiology of depression and suicide., *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* El Proyecto estudió la conducta suicida, detectando por primera vez el problema epidemiológico del suicidio en Uruguay y analizando marcadores biológicos.

Tipo: Investigación

Alumnos: 1(Pregrado),

Equipo: Gustavo Costa(Integrante); DÓttone Alvaro(Integrante)

Financiadores: Institución del exterior / Agencia Sueca para la Cooperación Internacional / Apoyo financiero

Palabras clave: suicidio; depresión

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

1995 - 1997

Título: Modificaciones estructurales de la fasciculina por técnicas de ingeniería genética, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* En cooperación con el Centro de Estudios de Proteínas de Saclay, se obtuvieron formas recombinantes de fasciculina y quimeras con otras toxinas.

Tipo: Investigación

Alumnos:

Equipo: Dajas, F(Responsable); Alejandro Ricciardi(Integrante)

Financiadores: DINACYT/DICYT/CONICYT / Apoyo financiero

Palabras clave: fasciculina; acetilcolinesterasa

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

1995 - 1997

Título: Searching of anxiolytics and antioxidants from the North African Flora, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* Cooperación con el Depto de Química de la Universidad de Adis Abeba para el estudio de plantas medicinales etíopes y extractos con acción sedante

Tipo: Investigación

Alumnos:

Equipo: Dajas, F(Responsable); Jorge Medina(Integrante); Ermias Dagne(Integrante)

Financiadores: Institución del exterior / TWAS / Apoyo financiero

Palabras clave: plantas medicinales; ansiolíticos

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

1995 - 1998

Título: Capacidad antioxidante cerebral de moléculas de origen natural y derivados sintéticos, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* El objetivo del Proyecto fue evaluar la capacidad antioxidante de aporfinas naturales y derivados. Los resultados obtenidos mostraron que si bien boldina es un buen antioxidante in vitro no protege a las neuronas de la muerte cerebral por hipoxia

Tipo: Investigación

Alumnos: 2(Pregrado),

Equipo: Rodolfo Silveira(Integrante); Federico Dajas-Bailador(Integrante); Miguel Reyes(Integrante); Gisell Prunell(Integrante)

Financiadores: DINACYT/DICYT/CONICYT / Apoyo financiero

Otra institución nacional / CONICYT, Financiamiento de la Innovación Tecnológica / Apoyo financiero

Palabras clave: productos naturales; antioxidantes; boldina

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

2002 - 2002

Título: Estudio de la potencialidad del Ácido 2,4-Diclorofenoxiacético como disruptor neuroendócrino en ratas expuestas durante su desarrollo, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable,

Tipo: Investigación

Alumnos:

Equipo: Dajas, F(Responsable); Ricardo Duffard(Integrante); María Evangelina de Duffard(Integrante)

Financiadores: Institución del exterior / RELAB / Apoyo financiero

Palabras clave: neurotoxicidad; pesticidas

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

1984 - 2006

Título: Searching end characterization of bioactive natural compounds, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* En un Programa excepcional por sus características, el ISP (International Science Programs) y, más particularmente IPICS (International Program for the Chemical Sciences) apoyaron durante más de 20 años las actividades de investigación del Depto de Neuroquímica del IIBCE en relación con la caracterización de compuestos naturales bioactivos. Con una evaluación permanente de la excelencia, financiaron la compra de equipos (de hecho, el comienzo del HPLC en el país), la formación de investigadores tanto a nivel internacional como nacional y el apoyo para asistencia a Congresos y materiales para la investigación. En suma, un Programa ampliamente abarcativo y formador de capacidad científica. La multiplicación de varios grupos independientes de investigación a partir del grupo original así lo comprueba.

Tipo: Investigación

Alumnos: 9(Pregrado), 4(Maestría/Magister),

Equipo: Gustavo Costa(Integrante); Florencia Arredondo(Integrante); Giselle Prunell(Integrante); Cecilia Fernández(Integrante); Rodolfo Silveira(Integrante); Federico Dajas-Bailador(Integrante); Miguel Reyes(Integrante); Felicia Rivera(Integrante); Fernanda Blasina(Integrante); Carlos Cerveñansky(Integrante); Dajas, F(Responsable); Luis Barbeito(Integrante); Maria E. Castelló(Integrante); Victoria Abo(Integrante)

Financiadores: Institución del exterior / IPICS / Apoyo financiero

Palabras clave: productos naturales; bioquímica

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

2004 - 2007

Título: Neuroplasticity in rat striatum, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* Se estudiaron agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina como la citisina y derivados semisintéticos (3Br y 5Br) en su capacidad de proteger la lesión cerebral en un modelo de Parkinson Experimental. Se pudo comprobar que, efectivamente, la citisina y su derivado 3Br son protectores. Se publicaron varios trabajos (ver publicaciones)

Tipo: Investigación

Alumnos: 2(Pregrado), 2(Maestría/Magister),

Equipo: Gustavo Costa(Integrante); Andrés Abin(Integrante); Jessika Urbanavicius(Integrante); Dajas, F(Responsable); Margot Ferreiram. (Integrante)

Financiadores: Institución del exterior / Wellcome Trust / Apoyo financiero

Palabras clave: parkinson experimental; citisina; receptor nicotínico de acetilcolina

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

2008 - 2009

Título: Structure-activity relationship study of the toxicity, protective and cell defense induction capacity of flavonoids from kenyan plants., *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* Se estudió la relación estructura función de un grupo de flavonas naturales aisladas de plantas africanas en el Depto de Química de la Universidad de Nairobi, en Kenia, por el Prof. J. Midiwo. El aporte más importante de la investigación fue la identificación de las flavonas que determinan su acción neuroprotectora en cultivos primarios de células granulosas del cerebelo luego de una agresión oxidativa. Estas características estructurales son diferentes a las que conceden la capacidad antioxidante.

Tipo: Investigación

Alumnos: 2(Maestría/Magister),

Equipo: Florencia Arredondo(Integrante); Carolina Echeverry(Integrante); Federico Dajas(Responsable)

Financiadores: Institución del exterior / Organization for the Prohibition of Chemical Weapons / Apoyo financiero

Palabras clave: flavonas; neuroprotección

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

2011 - 2014

Título: A comparative study of the toxicity, protective and cell defense induction capacity of flavones from kenyan plants and lipophilic semi-synthetic derivatives, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* Biodiversity is, in many developing countries, one of the most important resources available. Multidisciplinary research encompassing Analytical Chemistry and bioassays would allow gaining actual knowledge and control of the chemical leads available in the global biodiversity. Numerous evidences point to oxidative stress as an important etiological factor in highly prevalent diseases such as diabetes, hypertension, and cerebrovascular diseases. Oxidative stress is also one of the most common effects of toxic chemicals. Scientific evidence point to natural antioxidant molecules in plants as effective tools for the control of oxidative stress, and flavonoids are the major group of antioxidants in plants. As a result, the study of the chemical structure of flavonoids that better contribute to their beneficial pharmacological actions, utilizing natural molecules, can be of significant value in the quest for protective and preventive molecules that keep a reducing and healthy redox balance in the body. The knowledge of the chemistry and toxicity of a wide group of natural flavonoids could have direct implications for their safe therapeutic use. In this sense, we have previously accomplished our first OPCW project (2008-2009, Grant L/ICA/ICB/139636), aimed at the study of relationship between structural features and some physiological and toxicity actions of natural flavones obtained from our Kenyan flora. These natural compounds were isolated and structurally characterized at the Department of Chemistry of the University of Nairobi, and they were studied at the Neurochemistry Department of Clemente Estable Institute in Montevideo, for their capacity to induce cell protection against oxidative insults and/or their toxicity potential. Our results showed that from the 13 flavones isolated and studied, only 4 exhibited neuronal protective activity, strongly indicating that specific structural features control this action. In this sense, we proposed a pharmacophoric structure that affords neuronal protection. This proposed structure could be meaningful for the design of new molecules for the treatment of brain pathologies that involve neuronal death. On the other hand we found that the toxicity profile of each neuroprotective flavone was different. In this context, the present Research Proposal aims at improving flavones lipophilicity in order to reduce toxicity but without altering protective effects, or most likely increasing the potency of this beneficial effect. For this purpose, we intend to introduce by semi-synthesis assays lipophilic substitutions into the previously proposed pharmacophoric structure. These semisynthetic flavones derivatives will be prepared in the Department of Chemistry at the University of Nairobi, and the studies of protection, toxicity and cellular uptake of these compounds will be performed in the Neurochemistry Department of Clemente Estable Institute in Montevideo. This project is a continuation of an already started collaboration between the two research groups from Kenya and Uruguay.

Tipo: Investigación

Alumnos: 1(Pregrado), 1(Doctorado)

Equipo: Florencia Arredondo(Integrante); Carolina Echeverry(Integrante); Federico Dajas(Responsable); Diego Carvalho(Integrante)

Financiadores: Institución del exterior / ORGANIZATION FOR THE PROHIBITION OF CHEMICAL WEAPONS / Apoyo financiero

Palabras clave: flavones; neuroprotección; productos naturales

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Otras Ciencias Naturales / Otras Ciencias Naturales / NEURO Y

Producción científica/tecnológica

Hace hoy más de 30 años comenzamos el desarrollo de los aspectos moleculares de la neurociencia en el país con la formación del Departamento de Neuroquímica del Instituto Clemente Estable. A lo largo de estos años, numerosos investigadores han realizado en el Departamento sus estudios de postgrado en maestrías o doctorados. El desarrollo de una línea de investigación relacionada con la búsqueda y caracterización neuroquímica y neurofarmacológica de productos naturales neuroactivos permitió consolidar el grupo de investigación. En el contexto actual de una alta incidencia de patología cerebral vascular y degenerativa para la que no se dispone de terapias efectivas, los compuestos de origen natural pueden proporcionar moléculas-guía para la síntesis de nuevas herramientas terapéuticas. La riqueza natural de la flora latinoamericana y de la selva tropical en su conjunto son un capital en su mayoría inexplorado de los pueblos del Sur. En la prosecución de este objetivo y como contribuciones originales, se logró: 1) Descubrir el primer inhibidor de la acetilcolinesterasa de origen natural y naturaleza peptídica, la FASCICULINA, la que se caracterizó estructural y farmacológicamente en colaboración con centros internacionales y, particularmente, los efectos sobre el sistema nervioso central con el Depto de Farmacología de la Universidad de Oxford, en Inglaterra. 2) Describir y caracterizar la acción neuroprotectora cerebral de agonistas nicotínicos centrales de origen natural como nicotina, citisina y derivados. Parte de estas investigaciones se realizaron en colaboración con investigadores de la Universidad de Chile y la Universidad de Bath en Inglaterra y prosiguen en el momento actual con el estudio de los mecanismos de protección en modelos de Enfermedad de Parkinson experimental. 3) Describir por primera vez la capacidad neuroprotectora in vitro e in vivo de extractos de *Achyrocline Satureioides* (Marcela) y de su principal flavonoide, la quercetina, estudiando la dinámica y los mecanismos de su acción celular. Esta línea de investigación apunta al uso clínico de preparaciones nanosomales de este flavonoide (o moléculas de estructura similar) en la patología cerebral del adulto o del recién nacido. La propiedad innovativa de estos desarrollos posibilitó su protección como patente (PCT y aplicación actual en EEUU). Estos resultados se obtuvieron con la incorporación, por primera vez en el país, de técnicas como cromatografía líquida de alta performance (HPLC) y microdiálisis para el estudio del sistema nervioso central y el apoyo nacional, pero sobre todo internacional de instituciones como OEA, SAREC (Agencia Sueca para la Cooperación Internacional), Comunidad Europea, Wellcome Trust de Inglaterra, IFS (Fundación Internacional de Ciencia), ISP (Programas Internacionales de Ciencia de la Universidad de Uppsala, Suecia) y OPCW (Organization for the prohibition of Chemical Weapons). Con esta base se creó y se pudo equipar con el estado del arte de la tecnología analítica y farmacológica para estudios in vivo, in vitro y a nivel de cultivo celular, el Departamento de Neuroquímica del IIBCE donde se formaron investigadores que hoy han constituido grupos de investigación independientes y donde trabajan hoy 10 investigadores, la mitad de ellos en formación.

Producción bibliográfica

Artículos publicados

Arbitrados

Completo

DAJAS, F.; ABIN CARRIQUIRY JD; F. ARREDONDO; F. BLASINA; C. ECHEVERRY; MARTÍNEZ M.; F. RIVERA; L. VAAMONDE

Quercetin in brain diseases: Potential and limits. *Neurochemistry International*, v.: 89, p.: 140 - 148, 2015

Palabras clave: quercetina; neuroproteccion

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 01970186 ; *DOI:* 10.1016

abstract Quercetin is a ubiquitous flavonoid present in beverages, food and plants that has been demonstrated to have a role in the prevention of neurodegenerative and cerebrovascular diseases. In neuronal culture, quercetin increases survival against oxidative insults. Antioxidation appears to be a necessary but not sufficient condition for its neuroprotective action and modulation of intracellular signaling and transcription factors, increasing the expression of antioxidant and pro survival proteins and modulating inflammation, appears as important for neuronal protection. Quercetin also regulates the activity of kinases, changing the phosphorylation state of target molecules, resulting in modulation of cellular function and gene expression. Concentrations of quercetin higher than 100 mM consistently show cytotoxic and apoptotic effects by its autoxidation and generation of toxic quinones. In vivo, results are controversial with some studies showing neuroprotection by quercetin and others not, requiring a drug delivery system or chronic

treatments to show neuroprotective effects. The blood and brain bioavailability of free quercetin after ingestion is a complex and controversial process that produces final low concentrations, a fact that has led to suggestions that metabolites would be active by themselves and/or as pro-drugs that would release the active aglycone in the brain. Available studies show that in normal or low oxidative conditions, chronic treatments with quercetin contributes to reestablish the redox regulation of proteins, transcription factors and survival signaling cascades that promote survival. In the presence of highly oxidative conditions such as in an ischemic tissue, quercetin could become pro-oxidant and toxic. At present, evidence points to quercetin as a preventive molecule for neuropathology when administered in natural matrices such as vegetables and food. More research is needed to support its use as a lead compound in its free form in acute treatments, requiring new pharmaceutical formulations and/or structural changes to limit its pro-oxidant and toxic effects.



SCOPUS



Completo

F. BLASINA; L. VAAMONDE; F. SILVERA; A TEDESCO; DAJAS, F.

Intravenous nanosomes of quercetin improve brain function and hemodynamic instability after severe hypoxia in newborn piglets. *Neurochemistry International*, v.: 89, p.: 149 - 156, 2015

Palabras clave: nanosomas; quercetina; hipoxia; asifixia perinatal

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 01970186 ; *DOI:* 10.1016

INTRAVENOUS NANOSOMES OF QUERCETIN IMPROVE BRAIN FUNCTION AND HEMODYNAMIC INSTABILITY AFTER SEVERE HYPOXIA IN NEWBORN PIGLETS *Neurochem Int.* 2015 Aug 19. pii: S0197-0186(15)30035-8. doi: 10.1016/j.neuint.2015.08.007. [Epub ahead of print] Intravenous nanosomes of quercetin improve brain function and hemodynamic instability after severe hypoxia in newborn piglets Blasina F1, Vaamonde L2, Silvera F3, Tedesco AC4, Dajas F5. Abstract Perinatal asphyxia is a major cause of death and neurological morbidity in newborns and oxidative stress is one of the critical mechanisms leading to permanent brain lesions in this pathology. In this context we have chosen quercetin, a natural antioxidant, known also by its brain protective effects to study its potential as a therapy for brain pathology provoked by severe hypoxia in the brain. To overcome the difficulties of quercetin to access the brain, we have developed lecithin/cholesterol/cyclodextrin nanosomes as a safe and protective vehicle. We have applied the nanosomal preparation intravenously to newborn piglets submitted to a severe hypoxic or ischemic/hypoxic episode and followed them for 8 or 72 h, respectively. Either towards the end of 8 h after hypoxia or up to 72 h after, electroencephalographic amplitude records in animals that received the nanosomes improved significantly. Animals receiving quercetin also stabilized blood pressure and recovered spontaneous breathing. In this experimental group mechanical ventilation assistance was withdrawn in the first 24 h while the hypoxic and vehicle groups required more than 24 h of mechanical ventilation. Three days after the hypoxia the suckling and walking capacity in the group that received quercetin recovered significantly compared with the hypoxic groups. Pathological studies did not show significant differences in the brain of newborn piglets treated with nanosomes compared with hypoxic groups. The beneficial effects of quercetin nanosomal preparation after experimental perinatal asphyxia show it as a promising putative treatment for the damaged brain in development



SCOPUS



Completo

DÍAZ M.; L. VAAMONDE; DAJAS, F.

Assessment of the protective capacity of nanosomes of quercetin in an experimental model of Parkinson's Disease in the rat. *General Medicine*, v.: 3 5, p.: 207 - 214, 2015

Palabras clave: quercetina; nanosomas; parkinson experimental

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

Medio de divulgación: Internet ; *Lugar de publicación:* ISSN:2327-5146 GMO ; ISSN: 13111817 ; *DOI:* 10.4172/2327

Abstract Quercetin, a representative flavonoid, is a potent antioxidant and anti-inflammatory molecule that modulates cellular signals and promotes the expression of survival proteins. In spite of this pharmacological profile, the administration of quercetin to experimental Parkinson's Disease (PD) models has shown controversial results. Low plasma and brain bioavailability following acute administration due to high metabolization rates and poor crossing of the blood brain barrier have been proposed as explanations. In an attempt to surpass these difficulties, we developed lecithin/cholesterol/2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin nanosomes of quercetin (NSQ), to test whether the use of an appropriate vehicle can provide metabolic protection and ease the delivery to the brain to achieve active brain concentrations that assure the survival of neurons in a model of PD. As an in vivo experimental test of the effectiveness of NSQ, we administered it after the 6-hydroxydopamine (6-OHDA) injection in the Substantia Nigra (SN) in a model of PD in rats. The nanosomes were effective in delivering quercetin to the brain via both intravenous and intraperitoneal routes of administration and prevented the increase in malondialdehyde in the SN provoked by the lesion. The decrease in striatal dopamine levels following 6-OHDA administration in SN was significantly ameliorated following NSQ treatment one hour after the toxin injection. The empty nanosomes prevented corpus striatum (CS) dopamine decrease when given in multiple, repeated doses at 1, 24, 48 and 72 hours after 6 OHDA. In conclusion, nanosomes of quercetin achieve brain concentrations of free quercetin and show protective effects in experimental Parkinson's Disease at the terminal field (CS) of lesioned Substantia Nigra neurons that did not recover after treatment.

SCOPUS



Completo

C. ECHEVERRY; F. ARREDONDO; ABIN CARRIQUIRY JD; MARTÍNEZ M.; MIDIWO J.; DAJAS, F.

Antioxidant Activity, Cellular Bioavailability, and Iron and Calcium Management of Neuroprotective and Nonneuroprotective Flavones. *Neurotoxicity research*, v.: 27 1, p.: 31 - 42, 2014

Palabras clave: flavonas; neuroproteccion

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 10298428 ; *DOI:* 10.1007

Abstract Few studies have been undertaken on the relationship of the structure of flavones and neuroprotection. Previously, we described the structural determinants of the neuroprotective activity of some natural flavones in cerebellar granule neurons in culture against an oxidative insult (H₂O₂). In the present work, we analyzed anti-oxidant activity, cellular iron, and Ca²⁺ levels and cellular bioavailability of neuroprotective and nonneuroprotective flavones in the same experimental paradigm. Oxidative cellular damage produced by H₂O₂ was prevented by all of the studied flavones with rather similar potency for all of them. Labile Iron Pool was neither affected by protective nor nonprotective flavones. Intracellular Ca²⁺ homeostasis was not affected by protective flavones either. Nonetheless, fisetin, the nonprotective flavone, decreased Ca²⁺ levels modifying Ca²⁺ homeostasis. Methylation of the catechol group, although weakens anti-oxidant capacity, keeps the neuroprotective capacity with less degradation and lower toxicity, constituting promising structural alternatives as leads for the design of neuroprotective molecules.



Completo

F. RIVERA; TEJERA D; RUIZ V.; MARTÍNEZ M.; ABIN-CARRIQUIRY, JA; G. PRUNELL; DAJAS, F.

Achyrocline Satureioides (Lam.) D C (Marcela) reduce el daño cerebral en la isquemia focal permanente en ratas.. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, v.: 18 3, p.: 445 - 460, 2013

Palabras clave: plantas medicinales; Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Cuba ; *ISSN:* 10284796

ABSTRACT Introduction: Achyrocline satureioides is a plant which has been widely used in popular medicine and experimental studies confirm its antioxidant and anti-inflammatory effects, attributable to the presence of flavonoids, mainly quercetin. Objectives: to evaluate the neuroprotective effects of a chronic oral pre-administration to rats with an Achyrocline satureioides decoction (2 %). Methods: for decoction, dried flowers of Achyrocline satureioides were used. The consumption of food and AS decoction/water of the rats was evaluated daily and weight gain weekly; quercetin content in the decoction and in the plasma of the rats was evaluated by high performance liquid chromatography. The cerebral damage was assessed with a tetrazolium salt (TTC) and a behavioral test was performed previously. Nissl staining and Fluoro-Jade histochemistry were used. Results: the pre-treatment with Achyrocline satureioides in all groups reverted the functional deficit and, during 21 days, the infarction volume also decreased significantly. Nissl staining showed a higher percentage of preserved neuronal population and the Fluoro-Jade showed a decreased of the neurons in degeneration. Conclusions: the quercetin levels in the decoction and plasma of rats could explain the preventive benefits of Achyrocline satureioides due to the antioxidant and anti-inflammatory properties described for this flavonoid.



Completo

PEDEMONTE M; F. RIVERA; TESTA M.; VELLUTI R.; DAJAS, F.; NADRUIZ E.

Achyrocline satureioides (LAM) D.C. would improve sleep quality in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: a pilot study. *Sleep Research*, v.: 6 4, p.: 135 - 140, 2013

Palabras clave: Sueño; Marcela; Achirocline satureioides

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias / Neuroquímica

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Brasil ; *ISSN:* 00930407

ABSTRACT Achyrocline satureioides (As) (known as Marcela) is a plant belonging to the family Asteraceae, with a high content of flavonoids, which justifies its antioxidant and anti-inflammatory properties. Previous clinical studies confirm that compounds with these actions have beneficial effects on patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). This double-blind pilot study investigates the influence of chronic oral treatment (3 months duration) with a preparation of As on some sleep parameters. Eight patients selected as do not possess of other pathologies were diagnosed with OSAS by standard polysomnography (PSG) (5 treated with As and 3 with placebo). As extract used containing 3 mg/ml of the flavonoid quercetin, measured by HPLC, and a prepared without As was used as placebo. Another PSG was performed at the end of the study. The results showed a statistically significant increase of REM sleep (Stage R, 125% increase) and an increasing trend in N2 and N3 stages (slow wave sleep) in patients treated with As. Untreated patients showed random results. The Epworth Sleepiness Scale decreased significantly, which means better quality of life and waking. There were no changes in rates of apnea/hypopnea or oximetry. Improving the quality of sleep and wakefulness, but not a direct influence on the parameters of OSAS, could be justified by the antioxidant and anti-inflammatory actions described for polyphenols, contents in preparations of As.

Completo

DAJAS, F.; F. ARREDONDO; A ABIN CARRIQUIRY; C. ECHEVERRY; F. RIVERA

Neuroprotective actions of flavones and flavonols: mechanisms and relationship to flavonoid structural features.. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, v.: 13 1, p.: 30 - 35, 2013

Palabras clave: flavonas; neuroproteccion

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias / Neuroquímica

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 18715249

Abstract Epidemiological studies have shown positive preventive action of flavonoids on cardiovascular and neurodegenerative events. Among the six groups in which flavonoids are classified, the flavones and flavonols, based on the backbone of 2-phenylchromen-4-one (2-phenyl-1-benzopyran-4-one) are the most commonly encountered within the families and genera of the higher plants. Numerous studies support a neuroprotective activity of flavones such as luteolin and flavonols such as kaempferol and quercetin in experimental focal ischemia and models of neurodegeneration. Antioxidation, modulation of signaling cascades and gene expression as well as anti-inflammation appear as the main protective mechanisms and mitochondria are a likely main target mediating the preventive actions against oxidative stress. Flavones and flavonols re-establish the redox regulation of proteins, transcription factors and signaling cascades that are otherwise inhibited by elevated oxidative stress. The final survival or death of the neuron depends on flavone and flavonol concentrations, time of exposure and, mainly, metabolic and oxidative neuronal circumstances. Neuroprotection appears to be linked to specific structural motifs, beyond those involved in antioxidation. By themselves or as templates for synthetic compounds, flavone and flavonol molecules show potential as multi-targeted therapeutic tools for protecting the brain. Nonetheless, more research needs to be done on the correlation of potential beneficial effects of flavones and flavonols and their mechanisms of action.

SCOPUS Sistema Nacional de Investigadores

Completo

DAJAS, F.

Life or death: neuroprotective and anticancer effects of quercetin.. Journal of Ethnopharmacology, v.: 143, p.: 383 - 396, 2012

Palabras clave: quercetin; neuroprotection; cancer

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 03788741 ; *DOI:* 10.1016

Abstract ETHNOPHARMACOLOGICAL RELEVANCE: Quercetin is a ubiquitous flavonoid that is present in numerous plants that are utilized in many different cultures for their nervous system and anticancer effects. To better understand the neuroprotective and antiproliferative activities of quercetin, we present a comprehensive review of the divergent actions that contribute to the ethnopharmacological profile of these plants. RESULTS: The pharmacological activities of quercetin that modulate antioxidation/oxidation/kinase-signaling pathways might be differentially elicited in neurons compared with malignant cells, ultimately promoting cell survival or death in a cell type- and metabolism-specific manner. Whereas the broad antioxidation and anti-inflammatory activities of quercetin are important for neuronal survival, the oxidative, kinase- and cell cycle-inhibitory, apoptosis-inducing effects of quercetin are essential for its anticancer effects. The diverse mechanistic interactions and activities of quercetin that modulate the phosphorylation state of molecules as well as gene expression would alter the interconnected and concerted intracellular signaling equilibrium, either inhibiting or strengthening survival signals. These mechanisms, which have been mainly observed in in vitro studies, cannot be easily translated into an explanation of the divergent simultaneous neuroprotective and anticancer effects observed in vivo. This is in part due to low bioavailability in plasma and in the brain, as well as the nature of the actual active molecules. CONCLUSIONS: Numerous studies have demonstrated the beneficial effects of chronic quercetin intake, which is ethnopharmacologically meaningful, as many plants that are chronically ingested by people contain quercetin. Although quercetin and quercetin-containing plants exhibit potential as therapeutic modalities in neuropathology and in cancer, the data collectively highlight the need to elucidate issues such as bioavailability as well as its correlation with effectiveness at biomarkers in vivo. There would be an increased potential of these plants for chemoprevention and neuropathology prevention.

Sistema Nacional de Investigadores



SCOPUS



Completo

ARREDONDO F.; ABIN-CARRIQUIRY J. A; MIDIWO J.; OCHIENG C.; KERUBO L. ; ECHEVERRY C; DAJAS, F.; DAJAS F.

Pretreatment with natural flavones and neuronal cell survival after oxidative stress: a structure-activity relationship study. Journal of Agricultural and Food Chemistry, v.: 58, p.: 2111 - 2115, 2010

Palabras clave: neuroprotección

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 00218561 ; *DOI:* 10.1021

Abstract Quercetin shows structural features that have been related to the antioxidant potency of flavonoids and also shows neuroprotection in different models of oxidative death. Because only a few studies have focused on the flavonoid structural requirements for neuroprotection, this work evaluated the protective capacity of 13 flavones structurally related to quercetin, isolated from Kenyan plants, to rescue primary cerebellar granule neurons from death induced by a treatment with 24 h of hydrogen peroxide (150 microM). Each flavone (0-100 microM) was applied 24 h prior to the oxidative insult, and neuronal viability was evaluated by the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide

(MTT) assay. Results suggest that the o-dihydroxy substitution in the B-ring is not necessary to afford neuroprotection and could be partly responsible for neurotoxic effects. Furthermore, the hydroxy substitutions in the positions C3 (C-ring) in C5 and C7 (A-ring) would be important for neuroprotection in this model.



Completo

ABIN CARRIQUIRY, JA; URBANAVICIUS J; SCORZA, C; FUENTES MR; WONNACOTT, S; CASSELS B; DAJAS, F.

Increase in locomotor activity after acute administration of the nicotinic receptor agonist 3-bromocytisine in rats. *European Journal of Pharmacology*, v.: 634, p.: 89 - 94, 2010

Palabras clave: receptores nicotínicos; comportamiento

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 00142999 ; *DOI:* 10.1016

Abstract Nicotinic acetylcholine receptors influence striatal dopaminergic activity and its outcome on motor behavior. For these reasons, nicotinic receptors have been considered as therapeutically relevant targets for Parkinson's disease, in which a dramatic loss of dopamine affects motor functions. The aim of the present work was to compare the effects on locomotor activity induced by the nicotinic agonist cytisine and two brominated derivatives, 5- and 3-bromocytisine (5-BrCy and 3-BrCy) using nicotine for comparison. After acute systemic administration of the agonists only 3-BrCy induced an increase in locomotor activity. To study the mechanism of action involved in this increase we co-administered 3-BrCy with the nicotinic antagonist mecamylamine and also examined 3-BrCy's effects in rats pre-treated with the long acting nicotinic antagonist chlorisondamine, administered directly in the dorsal and ventral striatum. We studied the role of the dopaminergic system by co-administration of the D2 dopamine receptor antagonist, haloperidol. The results indicate that the increase in motor activity elicited by 3-BrCy was mediated by nicotinic receptors in the dorsal and ventral striatum and depends on the interaction of nicotinic receptors with the dopaminergic system. We conclude that 3-BrCy might be a new tool to study the modulation of the dopaminergic system by nicotinic receptors and their behavioral implications.



Completo

ARREDONDO F.,; ECHEVERRY C; ABIN-CARRIQUIRY JA,; BLASINA F.,; Antúnez K.; JONES DP; GO YM; LIANG YL; DAJAS, F.

After cellular internalization, quercetin causes NrF2 nuclear traslocation, increases glutathione levels and prevents neuronal death against an oxidative insult. *Free Radical Biology and Medicine*, v.: 49 5, p.: 738 - 747, 2010

Palabras clave: quercetina; glutation; neuroprotection

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 08915849 ; *DOI:* 10.1016/

Abstract In this work we describe the protective effects of quercetin against H(2)O(2) in 24-h-pretreated neuronal cultures. We explored quercetin availability and subcellular fate through the use of HPLC-Diode Array Detection (DAD), epifluorescence, and confocal microscopy. We focused on quercetin modulation of thiol-redox systems by evaluating changes in mitochondrial thioredoxin Trx2, the levels of total glutathione (GSH), and the expression of the gamma-glutamyl-cysteine ligase catalytic subunit (GCLC), the rate-limiting enzyme of GSH synthesis, by the use of Western blot, HPLC, and real-time PCR techniques, respectively. We further explored the activation of the protective NF-E2-related factor 2 (Nrf2)-dependent signaling pathway by quercetin using immunocytochemistry techniques. Our results showed rapid quercetin internalization into neurons, reaching the nucleus after its addition to the culture. Quercetin pretreatment increased total GSH levels, but did not increase Trx2. Interestingly it caused Nrf2 nuclear translocation and significantly increased GCLC gene expression. At the moment of H(2)O(2) addition, intracellular quercetin or related metabolites were undetectable in the cultures although quercetin pretreatment prevented neuronal death from the oxidant exposure. Our findings suggest alternative mechanisms of quercetin neuroprotection beyond its long-established ROS scavenging properties, involving Nrf2-dependent modulation of the GSH redox system.



Completo

ABIN-CARRIQUIRY JA,; ZUNINI MP; CASSELS, BK; WONNACOTT, S; DAJAS, F.

In silico characterization of cytisinoids docked into an acetylcholine binding protein. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.: 20 12, p.: 3683 - 3687, 2010

Palabras clave: cytisine; receptores nicotínicos de acetilcolina; in silico studies

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 0960894X ; *DOI:* 10.1016/

Abstract Homology models of nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) suggest that subtype specificity is due to non-conserved residues in the complementary subunit of the ligand-binding pocket. Cytisine and its derivatives generally show a strong preference for heteromeric alpha4beta2* nAChRs over the homomeric alpha7 subtype, and the structural modifications studied do not cause large changes in their nAChR subtype selectivity. In the present work we docked cytisine, N-methylcytisine, and several pyridone ring-substituted cytisinoids into the crystallographic structure of the *Lymnaea stagnalis* acetylcholine binding protein (AChBP) co-crystallized with nicotine (1UW6). The graphical analysis of the best poses showed that cytisinoids have weak interactions with the side chains of the non-conserved amino acids in

the complementary subunit justifying the use of PDB 1UWB as a surrogate for nAChR. Furthermore, we found a high correlation ($R(2)=0.96$) between the experimental $pIC(50)$ values at $\alpha 4\beta 2^*$ nAChR and docking energy (S) of the best cytosinoid poses within the AChBP. Due to the quality of the correlation we suggest that this equation might be used as a predictive model to propose new cytosine-derived nAChRs ligands. Our docking results also suggest that further structural modifications of these cytosinoids will not greatly alter their $\alpha 4\beta 2^*/\alpha 7$ selectivity.



SCOPUS



Completo

BLASINA F., ; VAAMONDE, L.; DAJAS, F.

Differentiation induced by Achyrocline satureioides (Lam) infusion in PC12 cells. *Phytotherapy Research*, v.: 9, p.: 1263 - 1269, 2009

Palabras clave: differentiation; PC12 cells; Achyrocline satureioides

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 0951418X ; *DOI:* 10.1002

Abstract Epidemiological studies have shown that flavonoid-rich plants induce beneficial health effects that are likely beyond their potent antioxidant capacity. Thus, the mechanisms by which Achyrocline satureioides (AS), a popular South American medicinal plant, protects cells and neurons in culture, are still unclear. In this sense, a recently described trophic capacity for flavonoids, similar to that evoked by growth factors, could be one of the mechanisms involved in AS cellular protection. Since this trophic activity causes differentiation of PC12 cells, the cell differentiation capacity of AS and some of its flavonoids were evaluated. PC12 cells were treated with AS infusion (10 or 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of total polyphenols), quercetin (Q) (12.5 or 25 μm), luteolin (L) (25 μm), Q + L (12.5 μm each one) or nerve growth factor (NGF) for 3 days. Four morphological parameters (percentage of cells with neurites longer than one cell body diameter, percentage of cells with neurites, average number of neurites per cell and percentage of fusiform cells) were explored. The AS infusion showed differentiation capacity on all parameters with similar potency when compared with NGF. Besides, AS was more potent than some of its constituent flavonoids: Q, L or their combination.



SCOPUS



Completo

RIVERA F; COSTA GUSTAVO; URBANAVICIUS J; ARRUTI C; CASANOVA G.,; DAJAS, F.

Reduction of ischemic brain damage and increase of glutathione by a liposomal preparation of quercetin in permanent focal ischemia in rat.. *Neurotoxicity research*, v.: 13, p.: 105 - 114, 2008

Palabras clave: neuroprotection; glutathione; ischemia

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 10298428

Abstract Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of cerebral ischemia injury, and the flavonoids have shown to be neuroprotective in experimental models of cerebral ischemia. Previously, we have shown that an aqueous preparation of quercetin did not reach the brain while a liposomal preparation produced measurable cerebral amounts of quercetin that reduced significantly the cerebral damage provoked by permanent middle cerebral artery occlusion (pMCAo) of rats. In this context, the protective effects of liposomal quercetin (LQ) were investigated in the same model after 1 and 4 hours of arterial occlusion. LQ was administered in a single dose (30 mg/kg), at 30 min, 1 and 4 h after pMCAo, and the brain was studied 24 h later. Cerebral damage and the oedema volume were assessed with a tetrazolium salt (TTC). The status of brain tissue, the neuronal population, the global motor behaviour as well as the antioxidant, endogenous reduced glutathione (GSH), were also assessed in the brain. Thirty min after LQ there was a significantly protective effect against ischemic lesion demonstrated by a significant increase in numbers of cells in striatum and cortex, together with a partial reversal of motor deficits. GSH levels decreased after ischemia in ipsilateral striatum and cortex, and the LQ preparation reversed these effects 24 h after the occlusion. Our results suggest that endogenous brain GSH is critical in the defense mechanisms after ischemia, as a significant mediator of the protective effects of the LQ preparation.



SCOPUS

Completo

COSENTINO M; BOMBELLI, R.; CARCANO, E; LUINI, A; MARINO, F. ; CREMA F; DAJAS, F.; LECCHINI, S.

Immunomodulatory properties of Achyrocline Satureioides (Lam.) d.c. infusion: a study on human leukocytes . *Journal of Ethnopharmacology*, v.: 116 3, p.: 501 - 507, 2008

Palabras clave: Achyrocline satureioides; immunomodulation

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 03788741 ; *DOI:* 10.1016

Abstract AIM OF THE STUDY: Achyrocline satureioides (Lam.) D.C. is a South American native medicinal herb known by the popular name of 'Marcela'. Its infusion is widely utilized for the treatment of several digestive ailments, as an anti-inflammatory preparation, as a sedative and anti-atherosclerotic. Circumstantial evidence suggests that extracts of Achyrocline satureioides may have immunomodulatory properties. The present study was therefore devised to investigate the in vitro effects Achyrocline satureioides infusion on human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and polymorphonuclear leukocytes (PMNs). MATERIALS AND METHODS: Experiments were performed on cells isolated

from venous blood obtained from healthy donors. PBMC proliferation and cytokine production were assessed by standard ELISA methods. Reactive oxygen species (ROS) production by PMNs was evaluated by spectrofluorimetry. RESULTS: In PBMCs, Achyrocline satureioides infusion in the 0.06-0.24microg/ml quercetin equivalent (QE) concentration range concentration-dependently reduced PHA-induced proliferation and production of interferon (IFN)-gamma and interleukin (IL)-4. Lower concentrations of the infusion (0.006-0.03microg/ml QE), which were ineffective on cell proliferation, significantly increased the production of both IFN-gamma and IL-4 and decreased the ratio IFN-gamma/IL-4. In PMNs, Achyrocline satureioides infusion slightly increased the spontaneous generation of ROS only at concentrations \geq 0.06microg/ml QE. On the contrary, in the 0.0012-0.03microg/ml QE concentration range the infusion profoundly inhibited fMLP-induced ROS generation as well as spontaneous and fMLP-induced IL-8 production. CONCLUSIONS: The present results provide evidence that Achyrocline satureioides infusion may exert several immunomodulatory effects, in line with its traditional use as an anti-inflammatory agent in many disease conditions. Further studies are warranted to better characterize such effects and to assess their therapeutic relevance.



SCOPUS



Completo

URBANAVICIUS, J.; FERREIRA, M.; COSTA, G.; ABIN, J.A.; WONNACOTT, S.; DAJAS, F.

Nicotine induces tyrosine hydroxylase plasticity in the neurodegenerating striatum. *Journal of Neurochemistry*, v.: 102 3, p.: 723 - 730, 2007

Palabras clave: neurochemistry; tyrosine hydroxylase; striatum

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 00223042 ; *Idioma/Pais:* Inglés/Inglaterra

Abstract It has been shown that nicotine prevents the loss of dopamine (DA) in the corpus striatum (CS) after 6-hydroxydopamine injection in the substantia nigra. To study the role of the enzyme tyrosine hydroxylase (TH; EC 1.14.16.2) in this experimental paradigm, we have examined its activity by assessing the accumulation of l-3,4-dihydroxyphenylalanine after inhibiting the subsequent enzyme in the DA synthetic pathway, aromatic l-amino acid decarboxylase, with 3-hydroxybenzylhydrazine. In addition the amount of TH protein was assessed by western blotting and its distribution in the CS was examined using immunohistochemical methods. 6-hydroxydopamine injection produced a significant decrease in DA levels and l-3,4-dihydroxyphenylalanine accumulation, as well as decreases in TH protein and TH immunoreactive fibres in the CS. After nicotine treatment, the decrease in TH protein in the CS was significantly reduced, with a concomitant preservation of TH activity, but nicotine did not alter the number of TH immunoreactive fibres. The activity and amount of TH did not change in the contralateral (intact) CS. Thus, nicotine induces long lasting TH plasticity in the degenerating CS. A synergistic action of nicotine-activated and lesion-originated signals appears necessary for the expression of this neuronal molecular plasticity.



SCOPUS

Completo

RIVERA, F.; COSTA, G.; ABIN, J.A.; URBANAVICIUS, J.; ARRUTI, C.; CASANOVA, G.; DAJAS, F.

Reduction of ischemic brain damage and increase of glutathione by a liposomal preparation of quercetin in permanent focal ischemia in rats. *Neurotoxicity research*, v.: 13 2, p.: 105 - 114, 2007

Palabras clave: neurochemistry; glutathione; liposomes; quercetin

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 10298428 ; *Idioma/Pais:* Inglés/Estados Unidos

Abstract Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of cerebral ischemia injury, and the flavonoids have shown to be neuroprotective in experimental models of cerebral ischemia. Previously, we have shown that an aqueous preparation of quercetin did not reach the brain while a liposomal preparation produced measurable cerebral amounts of quercetin that reduced significantly the cerebral damage provoked by permanent middle cerebral artery occlusion (pMCAo) of rats. In this context, the protective effects of liposomal quercetin (LQ) were investigated in the same model after 1 and 4 hours of arterial occlusion. LQ was administered in a single dose (30 mg/kg), at 30 min, 1 and 4 h after pMCAo, and the brain was studied 24 h later. Cerebral damage and the oedema volume were assessed with a tetrazolium salt (TTC). The status of brain tissue, the neuronal population, the global motor behaviour as well as the antioxidant, endogenous reduced glutathione (GSH), were also assessed in the brain. Thirty min after LQ there was a significantly protective effect against ischemic lesion demonstrated by a significant increase in numbers of cells in striatum and cortex, together with a partial reversal of motor deficits. GSH levels decreased after ischemia in ipsilateral striatum and cortex, and the LQ preparation reversed these effects 24 h after the occlusion. Our results suggest that endogenous brain GSH is critical in the defense mechanisms after ischemia, as a significant mediator of the protective effects of the LQ preparation.



SCOPUS

Completo

ABIN-CARRIQUIRY JA.; VOUTILAINEN MH; CASSELS BK; ITURRIAGA-VASQUEZ P; BERMÚDEZ I; DURAND C; DAJAS, F.; WONNACOTT S

C3-halogenation of cytosine generates potent and efficacious nicotinic receptor agonists. *European Journal of Pharmacology*, v.: 536, p.: 1 - 11, 2006

Palabras clave: neurochemistry; cytosine; nicotina receptor agonists

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 00142999 ; *Idioma/Pais:* Inglés/Inglaterra

Abstract Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of cerebral ischemia injury, and the flavonoids have shown to be neuroprotective in experimental models of cerebral ischemia. Previously, we have shown that an aqueous preparation of quercetin did not reach the brain while a liposomal preparation produced measurable cerebral amounts of quercetin that reduced significantly the cerebral damage provoked by permanent middle cerebral artery occlusion (pMCAo) of rats. In this context, the protective effects of liposomal quercetin (LQ) were investigated in the same model after 1 and 4 hours of arterial occlusion. LQ was administered in a single dose (30 mg/kg), at 30 min, 1 and 4 h after pMCAo, and the brain was studied 24 h later. Cerebral damage and the oedema volume were assessed with a tetrazolium salt (TTC). The status of brain tissue, the neuronal population, the global motor behaviour as well as the antioxidant, endogenous reduced glutathione (GSH), were also assessed in the brain. Thirty min after LQ there was a significantly protective effect against ischemic lesion demonstrated by a significant increase in numbers of cells in striatum and cortex, together with a partial reversal of motor deficits. GSH levels decreased after ischemia in ipsilateral striatum and cortex, and the LQ preparation reversed these effects 24 h after the occlusion. Our results suggest that endogenous brain GSH is critical in the defense mechanisms after ischemia, as a significant mediator of the protective effects of the LQ preparation.



SCOPUS Sistema Nacional de Investigadores

Completo

DAJAS, F.; ARREDONDO F.; ECHEVERRY C; FERREIRA M.; MORQUIO A.,

Flavonoids and the brain: Evidences and putative mechanisms for a protective capacity. *Current Neuropharmacology*, v.: 3, p.: 193 - 206, 2005

Palabras clave: neurociencia; flavonoids; neuroprotection

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 1570159X ; *DOI:* 10.2174 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

ABSTRACT The origin and/or the evolution of brain diseases of high morbidity and mortality such as cerebrovascular diseases, Alzheimer's Dementia or Parkinson's disease have been linked to oxidative stress. Epidemiological or clinical descriptive studies have shown that diets with predominant vegetarian composition or popular beverages like green tea or red wine have beneficial effects on general pathological markers of oxidative stress. The flavonoids, ubiquitous polyphenols in plants and vegetables, have been identified as mainly by responsible for these actions. In apparent agreement with these data, numerous in vitro and in vivo studies have demonstrated a neuroprotective capacity of flavonoids against oxidative or excitotoxic aggressions. Oral flavonoids undergo several metabolic steps and circulate in the blood mainly as metabolites. These metabolites by themselves or after cleavage into non-metabolised flavonoids in the brain would be the active molecules. The intracellular targets of flavonoids are multiple, from chelation of iron to homeostasis of calcium as well as scavenging of free radicals and involvement through kinase modulation, with key intracellular signalling cascades. As key regulators of cell reactivity against oxidative aggressions, the flavonoid molecule can become an ideal template for compounds therapeutically active in stroke, dementia or aging.

SCOPUS



Completo

CASSELS B; BERMÚDEZ I; DAJAS, F.; ABIN-CARRIQUIRY J.A; WONNACOTT S

From ligand design to therapeutic efficacy: The challenge for nicotinic receptor research. *Drug Discovery Today*, v.: 24, p.: 1657 - 1675, 2005

Palabras clave: nAChR; nicotinic acetylcholine receptor agonists

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 13596446 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract S-Nicotine, the principal psychoactive constituent of *Nicotiana tabacum*, underpins addiction to tobacco smoking. Although tobacco consumption is a leading cause of death worldwide, nicotine itself is also proposed to have potential therapeutic benefits for a diverse range of conditions. Nicotine interacts with its cognate receptors in the central nervous system to exert a predominantly modulatory influence, making neuronal nicotinic receptors attractive therapeutic targets. Here, we focus on three natural products as lead compounds for drug discovery programs, nicotine, epibatidine and cytosine, and consider the aims and limitations that shape these drug discovery endeavors.



SCOPUS

Completo

MORQUIO A; RIVERA F.,; DAJAS, F.

Photoprotection by topical application of *Achyrocline satureioides* (Marcela). *Phytotherapy Research*, v.: 19, p.: 486 - 490, 2005

Palabras clave: medicinal plants; *Achyrocline satureioides*; natural cosmetics

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 0951418X ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract It has been demonstrated that the use of topical antioxidants can contribute to controlling the free radicals excess produced by ultraviolet (UV) irradiation of the skin, being beneficial for processes such as photo aging and eventually cancer. Some plant extracts, particularly because of their polyphenolic constituents, can be beneficial for skin photo damage. Plant extracts of *Achyrocline satureioides* (AS) and *Epilobium parviflorum* (EP), potent antioxidant medicinal plants, were mixed with a cosmetic base and applied to the back skin of rabbits. Afterwards the skin was exposed to 1 h of UV irradiation from a known source. The production of the hydroxyl (OH.) radical was assessed in the skin after UV by measuring 2,3-dihydroxybenzoic acid (2,3-DHBA), produced by the hydroxylation of sodium salicylate, previously injected intracutaneously (i.c.) in the irradiated areas. The UV provoked a marked increase in 2,3-DHBA that was significantly decreased by the AS cosmetic preparation. The EP extract did not show any effect on 2,3-DHBA production. It is concluded that the cosmetic preparation containing the AS extract is able to scavenge OH. production likely to be due to the presence of high concentrations of flavonoid aglycones such as quercetin, luteolin and 3-O-methylquercetin.



SCOPUS

Sistema Nacional de Investigadores

Completo

ARREDONDO, F; BLASINA, F; ECHEVERRY, C; MORQUIO, A; FERRERIRA, M; ABIN, JA; LAFON, L; DAJAS, F.

Cytoprotection by *Achyrocline satureioides* (Lam) D.C. and some of its main flavonoids against oxidative stress. *Journal of Ethnopharmacology*, v.: 91, p.: 13 - 20, 2004

Palabras clave: cellular protection; antioxidant ; flavonoids; medicinal plants

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 03788741 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract Epidemiological studies indicate that dietary antioxidants can influence the incidence of neurodegenerative diseases. Among them flavonoids have been proposed to be effective cytoprotectors. Consequently, herbs with a high concentration of these compounds such as *Achyrocline satureioides*, *Ginkgo biloba* and *Epilobium parviflorum* are of special interest. In this context a comparative study of the cytoprotective capacity of infusions from the three plants against an oxidative insult was performed. Hence, the cytoprotective activity of each infusion against H₂O₂ injury to PC12 cells was tested and the antioxidant capacity was assessed by the ABTS^{•+} radical bleaching assay. Free and glycosylated flavonoids contained in the infusions were identified by HPLC and the cytoprotective effect of some of these individual flavonoids was tested. The analysis of the flavonoid content of the infusions revealed different profiles. *Epilobium parviflorum* infusion showed the highest antioxidant capacity but only *Achyrocline satureioides* infusion proved to be cytoprotective. Moreover, the free flavonoids quercetin and luteolin contained in this infusion were also cytoprotective. In conclusion, the free radical scavenger capacity did not correlate with the cytoprotective profile of the infusions. The special mixture of unglycosylated *Achyrocline satureioides* flavonoids could be a clue to explain the unique effect of this plant.



SCOPUS

Completo

ECHEVERRY, C; BLASINA, F; ARREDONDO, F; FERREIRA, M; ABIN CARRIQUIRY, JA; VASQUEZ, L; ASPILLAGA, AA; DIEZ, MS; LEIGHTON, F; DAJAS, F.

Cytoprotection by neutral fraction of Tannat red wine against oxidative stress-induced cell death. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.: 52, p.: 7395 - 7399, 2004

Palabras clave: neuroprotection; red wine; antioxidation

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 00218561 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Some of the beneficial effects of the Mediterranean diet on human pathologies have been attributed to red wine polyphenols. It has been postulated that the antioxidant activity of the latter would be also responsible for the cytoprotective capacity of red wine that has been reported in a few papers. Nevertheless, red wine shows a complex composition, and the active fraction is not known yet. In this context, the protective capacity of total lyophilized extracts of red wine and anthocyanin, neutral, or acidic fractions, was explored in PC12 cells in culture after a hydrogen peroxide insult. Although all fractions showed high antioxidant activity, only the neutral fraction was cytoprotective. The analysis of this active fraction showed that it was rich in the aglycones quercetin and myricetin as well as the glycosides of kaempferol, isorhamnetin, epicatechin, and catechin, some of which are known to be cytoprotective. This is the first paper to reveal the active fraction of total wine responsible of its cytoprotection.



SCOPUS

Completo

RIVERA, F; GERVA, E; SERE, C; DAJAS, F.

Toxicological studies of the aqueous extract from *Achyrocline satureioides* (Lam) DC (Marcela). *Journal of Ethnopharmacology*, v.: 95, p.: 359 - 362, 2004

Palabras clave: plant toxicity; *Achyrocline satureioides*

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 03788741 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (Marcela) is known to possess a broad spectrum of pharmacological, medicinal and therapeutic properties. Previous studies have demonstrated various protective abilities of the marcela extracts against various pathological conditions. However, no extensive safety studies have been conducted on these extracts to date. In this paper, we evaluated the acute toxicity (dose levels of 30-300 mg/kg) of an aqueous extract of marcela, administered intraperitoneally and orally in mice and rats. The acute oral maximum tolerable dose in repeated administration during 4 h (1, 3 until 5 g/kg) was also studied in rats. The extract had low acute toxicity when administered intraperitoneally and no toxicity upon oral administration. The LD(50) of aqueous extracts of marcela was found to be greater than 5 g/kg when administered once via gastric intubation to rats. Weight gain, toxicity signs, enzymatic studies (transaminases and phosphatases) and histological evaluation of several organs indicated that the extract was devoid of acute toxicity. These acute studies demonstrated that an aqueous extract of marcela obtained after a 2% infusion is safe and did not cause any detrimental effects in vivo under the conditions investigated in this study.



SCOPUS

Sistema Nacional de Investigadores

Completo

DAJAS, F.; MARTÍNEZ A.; FERRARI A.; ZEPPI M.; PINTOS A.

Producción de radicales hidroxilo en sangre de pacientes ancianos hipertensos. *Revista Médica Del Uruguay*, v.: 20, p.: 12 - 18, 2004

Palabras clave: antioxidation; oxidative stress; hypertension

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Uruguay ; *ISSN:* 03033295 ; *Idioma/Pais:* Español/

Resumen En el complejo y multicausal proceso que lleva a la hipertensión esencial, los radicales libres parecen jugar un papel clave, particularmente en la regulación local del lecho capilar. Además de la producción de ion superóxido en la célula endotelial, existen otros factores de producción de radicales libres, especialmente el radical hidroxilo, aun cuando la hipertensión esté medicada y clínicamente controlada. Dado que si bien se han estudiado las defensas antioxidantes no se ha abordado todavía la generación de radicales libres en sangre en pacientes hipertensos, en el presente trabajo se estudió la producción del radical hidroxilo en sangre total en pacientes hipertensos controlados, mayores de 65 años, sin otra enfermedad y se compararon los niveles obtenidos con individuos de las mismas características, algunos de ellos hipertensos, que participaban en un programa de ejercicio y controlaban su dieta desde el punto de vista calórico. La producción del radical hidroxilo se determinó por la hidroxilación del salicilato, determinando la concentración del derivado 2,3 di-hidroxibenzoico (2,3-DHBA) por técnicas de cromatografía líquida de alta performance con detección electroquímica. Las concentraciones de 2,3-DHBA luego de la interacción de la sangre con la molécula de salicilato en tubo fueron significativamente mayores en los pacientes hipertensos que en los individuos controles. En los individuos hipertensos que realizaban ejercicios se observó una tendencia a una menor producción de radicales hidroxilo. De acuerdo con estos datos, la hipertensión esencial, aun medicada, se acompañaría de una producción elevada de radicales hidroxilo por los elementos formes de la sangre, que el ejercicio y la dieta tienden a disminuir. Aunque no podemos hablar de estrés oxidativo ya que no se determinó el estado de las defensas antioxidantes, es probable que estos radicales, si no son neutralizados, contribuyan a la enfermedad vascular que se observa en la hipertensión esencial. Estos resultados se ubicarían en la línea de investigación que propende a un control activo de la producción radicalaria aumentada en la hipertensión, además de la medicación antihipertensiva.

Sistema Nacional de Investigadores

latindex

Completo

ECHEVERRY C; FERREIRA M.; REYES-PARADA M.; ABIN-CARRIQUIRY J. A; BLASINA F.; GONZÁLEZ-NEVES G.; DAJAS, F.

Changes in antioxidant capacity of Tannat red wines during early maturation. . *Journal of Food Engineering*, v.: 69, p.: 147 - 154, 2004

Palabras clave: flavonoids; wines; antioxidant

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 02608774 ; *DOI:* 10.1016 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The prevention of pathologies associated with oxidative stress has been related to red wine consumption and antioxidant phenolic compounds have been suggested as being responsible of this effect. To study factors influencing the antioxidant capacity (AC) and phenolic composition of red wines, different viticulture, vinification and maturation processes of the red wine variety Tannat were studied. AC correlated with total polyphenol content at 1, 6 and 12 months post-fermentation times. In all wines studied, AC increased with aging although most of the phenolic families remained constant, suggesting the relevance of qualitative changes of these compounds for AC. Changes in field treatments such as etephon application, the timing of the application and variations in wine making techniques such as

the use of *S. cerevisiae* var. *ellipsoideus* or a "color extractor" pectinolytic enzyme were the most effective in increasing AC.



Completo

DAJAS, F.; RIVERA, F; BLASINA, F; ARREDONDO, F; ECHEVERRY, C; LAFON, L; MORQUIO, A; HEINZEN, H
Cell culture protection and in vivo neuroprotective capacity of flavonoids. *Neurotoxicity research*, v.: 5, p.: 377 - 384, 2003

Palabras clave: neuroprotection; cell cultures; flavonoids

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 10298428 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract Flavonoids are an important group of recognized antioxidants ubiquitous in fruits, vegetables and herbs. There are epidemiological evidences for the stroke-protecting capacity of flavonoids and while the neuroprotective power of complex extracts rich in flavonoids like those of Ginkgo biloba, green tea or lyophilized red wine have been demonstrated in several studies, neuroprotection by individual flavonoids has been poorly studied in vivo. The neuroprotective capacity of individual flavonoids was studied in PC12 cells in culture and in a model of permanent focal ischemia (permanent Middle Cerebral Artery Occlusion - pMCAO). In the in vivo experiments, flavonoids were administered in lecithin preparations to facilitate the crossing of the blood brain barrier. The simultaneous incubation of PC12 cells with 200 micro M hydrogen peroxide (H₂O₂) and different flavonoids for 30 min resulted in a conspicuous profile: quercetin, fisetin, luteolin and myricetin significantly increased cell survival while catechin, kaempferol and taxifolin did not. Quercetin was detected in brain tissue 30 min and 1 h after intraperitoneal administration. When one of the protective flavonoids (quercetin) and one of those that failed to increase PC12 cell survival (catechin) were assessed for their protective capacity in the pMCAO model, administered i.p. 30 min after vessel occlusion, quercetin significantly decreased the brain ischemic lesion while catechin did not. It is concluded that when administered in liposomal preparations, flavonoids structurally related to quercetin could become leads for the development of a new generation of molecules to be clinically effective in human brain ischemia.



Completo

DAJAS, F.; RIVERA, F; BLASINA, F; ARREDONDO, F; ABIN, A; COSTA, G; ECHEVERRY, C; LAFON, L; HEIZEN, H; FERREIRA, M; MORQUIO, A

Neuroprotection by flavonoids. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.: 36, p.: 1613 - 1620, 2003

Palabras clave: neuroprotection; flavonoids

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Brasil ; *ISSN:* 0100879X ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The high morbidity, high socioeconomic costs and lack of specific treatments are key factors that define the relevance of brain pathology for human health and the importance of research on neuronal protective agents. Epidemiological studies have shown beneficial effects of flavonoids on arteriosclerosis-related pathology in general and neurodegeneration in particular. Flavonoids can protect the brain by their ability to modulate intracellular signals promoting cellular survival. Quercetin and structurally related flavonoids (myricetin, fisetin, luteolin) showed a marked cytoprotective capacity in in vitro experimental conditions in models of predominantly apoptotic death such as that induced by medium concentrations (200 M) of H₂O₂ added to PC12 cells in culture. Nevertheless, quercetin did not protect substantia nigra neurons in vivo from an oxidative insult (6-hydroxydopamine), probably due to difficulties in crossing the blood-brain barrier. On the other hand, treatment of permanent focal ischemia with a lecithin/quercetin preparation decreased lesion volume, showing that preparations that help to cross the blood-brain barrier may be critical for the expression of the effects of flavonoids on the brain. The hypothesis is advanced that a group of quercetin-related flavonoids could become lead molecules for the development of neuroprotective compounds with multitarget anti-ischemic effects.



Completo

AUDDY, B; FERREIRA, M; BLASINA, F; LAFON, L; ARREDONDO, F; DAJAS, F.; TRIPATHI, PC; MUKHERJEE, B
Screening of antioxidant activity of three Indian medicinal plants, traditionally used for the management of neurodegenerative diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, v.: 84, p.: 131 - 138, 2003

Palabras clave: neuroprotection; oxidative stress; medicinal plants

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 03788741 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract A number of Indian medicinal plants have been used for thousands of years in the traditional system of medicine (Ayurveda). Amongst these are plants used for the management of neurodegenerative diseases such as Parkinson's, Alzheimer's, loss of memory, degeneration of nerves and other neuronal disorders by the Ayurvedic practitioners. Though the etiology of neurodegenerative diseases remains enigmatic, there is evidence, which indicates that defective energy metabolism, excitotoxicity and oxidative damage may be crucial factors (*Ann. Neurol.* 38 (3))

(1995) 357). The part of the Ayurvedic system that provides an approach to prevention and treatment of degenerative diseases is known as Rasayana, and plants used for this purpose are classed as rejuvenators. This group of plants generally possesses strong antioxidant activity (Pharmacol. Biochem. Behav. 43 (1992) 1175), but only a few have been investigated in detail. In the present study, three such rasayana plants were tested for the first time for their toxicity and free radical scavenging activity both in vitro and ex vivo. All the three plant infusions (up to 1 mg/ml) showed no toxic effects on the viability of PC12 cell line as judged by MTT-test. Both ethanolic extracts and water infusions of the plants were tested for their antioxidant activity in the 2,2'-azinobis-3-ethyl-benzothiazoline-6-sulfonic acid (ABTS*(+)) radical cation decolorization assay; inhibition of lipid peroxidation by plant infusions was carried out using spontaneous lipid peroxidation of rat brain homogenate, and IC50 values were determined. The results from the ABTS assay showed that the ethanolic extract of *Sida cordifolia* was found to be most potent (IC50 16.07 microg/ml), followed by *Evolvulus alsinoides* (IC50 33.39 microg/ml) and *Cynodon dactylon* (IC50 78.62 microg/ml). The relative antioxidant capacity for the water infusions was observed in the following order: *E. alsinoides* (IC50 172.25 microg/ml)>*C. dactylon* (IC50 273.64 microg/ml)>*S. cordifolia* (IC50 342.82 microg/ml). The results of water infusions of the plants on lipid peroxidation were as follows: *E. alsinoides* (IC50 89.23 microg/ml)>*S. cordifolia* (IC50 126.78 microg/ml)>*C. dactylon* (IC50 608.31 microg/ml).



Completo

DAJAS, F.; COSTA, G; ABIN, A

Antioxidant and cholinergic neuroprotective mechanisms in experimental parkinsonism. *Functional Neurology*, v.: 17, p.: 37 - 44, 2002

Palabras clave: neuroprotection; cholinergic; antioxidation

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Italia ; *ISSN:* 03935264 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

ConclusionsThe cholinergic experiments described above add weight to the central hypothesis we are advancing, i.e., that scavenger activity per se does not confer full protection against oxidative stress in vivo, in experimental parkinsonism. The results presented show that strong scavengers like boldine or quercetin do not protect against DA loss, whereas nicotine, a molecule without particular antioxidant activity, showed significant protective properties when applied in an intermittent manner. In the same way, melatonin strongly prevented neurodegeneration of DA neurons while presenting only poor anti-lipoperoxidative properties. It is therefore important to remark that the direct scavenging action of the different molecules assayed was not directly correlated with an increased efficiency in neuroprotection. On the contrary, the weakest performers in the lipoperoxidation assay were the stronger inhibitors of DA loss (Figs 6 and 7, unpublished data). As a whole, the results obtained lend further support to the idea that direct antioxidant properties should not be the main and only determinants in the search for and development of neuroprotective strategies in degenerative disorders like Parkinson's disease.



Completo

ABIN CARRIQUIRY, JA; MCGREGOR, R; COSTA, G; URBANAVICIUS, J; DAJAS, F.

Presynaptic involvement in the nicotine prevention of the dopamine loss provoked by 6-OHDA administration in the substantia nigra. *Neurotoxicity research*, v.: 4, p.: 133 - 139, 2002

Palabras clave: cholinergic; microdialysis; dopamine

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 10298428 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract While nicotine, through stimulation of a specific sub-population of nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) appears to protect cells in culture against a variety of insults, studies in vivo show controversial results. In a previous paper we have shown that in the 6-hydroxydopamine (6-OHDA) model of experimental parkinsonism, an intermittent administration schedule of nicotine (4 h before and 20, 44 and 68 h after 6-OHDA) was able to prevent the decrease of dopamine (DA) concentration in the corpus striatum (CS) provoked by the partial lesion of the substantia nigra (50% neuronal death after 6 micro g of 6-OHDA). To further analyze the mechanisms of nicotine effects, we performed a microdialysis study of striatal extracellular DA concentrations utilizing the nicotine administration schedule that was able to prevent DA decrease. Basal extracellular DA concentrations in the CS were maintained after 6-OHDA and were not modified by nicotine. Basal DOPAC levels were decreased after the neurotoxic administration. The response of extracellular DA to potassium chloride (KCl) challenge was significantly lower after 6-OHDA than in control animals. Nicotine significantly reversed this decrease. As previous studies have shown, the striatal DA terminals surviving the 6-OHDA toxic effect are able to keep extracellular DA concentrations close to normal, likely increasing DA synthesis. Nevertheless, the application of a releasing factor such as KCl shows the fragility of this equilibrium, exposing a decrease in the terminal number. Nicotine, through a further activation of tyrosine hydroxylase and DA synthesis or by prolonging the life of DA terminals, could reverse the effect of 6-OHDA.



Completo

DAJAS, F.

Alta tasa de suicidio en Uruguay, IV: La situación epidemiológica actual. *Revista Médica Del Uruguay*, v.: 17, p.: 24 - 32, 2002

Palabras clave: suicide; epidemiology

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Uruguay ; *ISSN:* 03033295 ; *Idioma/Pais:* Español/

Resumen Hace más de 10 años describimos por primera vez la alta tasa de suicidio en Uruguay y su relevancia en la región. En 1998 se comunicó la existencia de una epidemia de suicidio y depresión en el país, la que no fue corroborada oficialmente pese a que el concepto regresa periódicamente. Se hace necesario, entonces, analizar la situación epidemiológica actual, continuar y profundizar el debate académico de sus causas y las estrategias de prevención. Las tasas de suicidio de los últimos 25 años muestran un incremento gradual pero marcado sobre el final de la década de los 90, que llega a un aumento significativo en 1998 el cual retrocede en 1999. Se mantiene la preponderancia de las tasas del interior sobre Montevideo, donde el aumento es más notorio, sobre todo en el caso del suicidio masculino. El incremento epidémico de 1998 se concentra en un máximo en el mes de noviembre. En el análisis por edades se detecta un cambio en relación a estudios anteriores con un aumento de la tasa sobre todo en hombres jóvenes (20 a 24 años y 40 a 50 años) y un aumento concomitante en la mujer adolescente y madura. No existe correlación significativa con la tasa de desempleo, ni con el cambio de ésta. Se discuten nuevamente las posibles causas, sobre la base del suicidio como una enfermedad, la existencia de una vulnerabilidad biológica, la acción concomitante de la crisis socioeconómica y el manejo a veces sensacionalista del tema que fomentaría el fenómeno del contagio y la imitación más que la prevención. Se insiste en la necesidad de medidas de prevención oficiales relacionadas a los grupos de riesgo y en el papel capital que corresponde al médico general en esta prevención.

Sistema Nacional de Investigadores

latindex

Completo

COSTA, G; ABIN-CARRIQUIRY, JA; DAJAS, F.

Nicotine prevents striatal dopamine loss produced by 6-hydroxydopamine lesion in the substantia nigra. Brain Research, v.: 888, p.: 336 - 342, 2001

Palabras clave: cholinergic; neuroprotection; basal ganglia

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 00068993 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract While the work of several groups has shown the neuroprotective effects of nicotine in vitro, evidences for the same effects in vivo are controversial, mainly regarding neuroprotection in experimental models of Parkinson's disease. In this context, we investigated the capability of various systemic administration schedules of nicotine to prevent the loss of striatal dopamine levels produced by partial or extensive 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesion of rat substantia nigra (SN). Eight days after 6- and 10-microg injections of 6-OHDA in the SN there was a significant decrease of dopamine concentrations in the corpus striatum (CS) and a concomitant increase in dopamine turnover. While 10 microg 6-OHDA produced an almost complete depletion of dopamine in the SN, 6 microg decreased dopamine levels by 50%. Subcutaneous nicotine (1 mg/kg) administered 4 h before and 20, 44 and 68 h after 6 microg 6-OHDA, prevented significantly the striatal dopamine loss. Administered only 18 or 4 h before or only 20, 44 and 68 h after, nicotine failed to counteract the loss of dopamine or the increase in dopamine turnover observed in the CS. Nicotine also failed to prevent significantly the decrease of striatal dopamine levels produced by the 10-microg 6-OHDA intranigral dose. Chlorisondamine, a long-lasting nicotinic acetylcholine receptor antagonist, reverted significantly the nicotinic protective effects on dopamine concentrations. These results are showing that putative neuroprotective effects of nicotine in vivo depend on an acute intermittent administration schedule and on the extent of the brain lesion.

THOMSON
ISI

SCOPUS Sistema Nacional de Investigadores

Completo

BERTOLOZZI, A; EVANGELISTA DE DUFFARD, AM; DAJAS, F.; DUFFARD, R; SILVEIRA, R

10.1016. *Neurotoxicology*, v.: 22, p.: 221 - 232, 2001

Palabras clave: neurotoxicity; behavior

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 0161813X ; *DOI:* 10.1016 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstracto. Although, the mechanism of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) neurotoxicity remains unknown, the monoaminergic system appears to mediate some of its effects in rats as we previously reported. In this study; we examined the 2,4-D effects on locomotor activity, circling behavior and monoamine levels after the injection into the basal ganglia of male adult rats. These effects were compared with those induced after selective lesions of dopaminergic neurons with 6-hydroxydopamine (6-OHDA). 2,4-D-injected into one striatum (100 microg/rat) produced a marked depression in locomotor activity and elicited a moderate circling towards the ipsilateral side at 6 and 24 h postinjection. These behavioral changes were accompanied by a decrease and an increase of serotonin (5-HT) and homovanillic acid (HVA) levels, respectively. 2,4-D administration (100 microg/rat) into the nucleus accumbens, induced similar behavioral and neurochemical patterns to the intrastriatal 2,4-D injection, although rats did not present notorious turning. When 2,4-D was injected into one medial forebrain bundle (MFB, 50 microg/rat), animals presented ipsilateral circling, while

locomotor activity was unchanged at 3 and 7 days post-injection. These last rats also exhibited diminished levels of striatal 5-HT, dopamine (DA) and their metabolites without changes in the substantia nigra (SN). Animals sacrificed 3 and 7 days after a 6-OHDA injection into one of the MFB, presented progressive depletion of dopamine in striatum and SN. 2,4-D as well as 6-OHDA-treated rats into one of the MFB were challenged with low dose (0.05 mg/kg s.c.) of apomorphine (only at 7 days post-injection) to evaluate a possible DA-receptor supersensitivity. Only 6-OHDA treated rats showing a vigorous contralateral rotation activity. These results indicate that 2,4-D induced a regionally-specific neurotoxicity in the basal ganglia of rats. The neurotoxic effects of 2,4-D on basal ganglia by interacting with the monoaminergic system depended not only on the exact location of the 2,4-D injection, but also on the dose and time period of post-injection. Toxicity produced by 2,4-D appears to be different in monoaminergic terminals, axonal fibers, and cell bodies.



SCOPUS



Completo

RICCIARDI, A; LE DU, MH; KHAYATI, M; DAJAS, F.; BOULAIN, JC; MENEZ, A; DUCANCEL, F

Do structural deviations between toxins adopting the same fold reflect functional differences?. *Journal of Biological Chemistry*, v.: 275, p.: 18302 - 18310, 2000

Palabras clave: fasciculín; snake toxins

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 00219258 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract Three-finger proteins form a structurally related family of compounds that exhibit a great variety of biological properties. To address the question of the prediction of functional areas on their surfaces, we tentatively conferred the acetylcholinesterase inhibitory activity of fasciculins on a short-chain curaremimetic toxin. For this purpose, we assimilated the three-dimensional structure of fasciculín 2 with the one of toxin alpha. This comparison revealed that the tips of the first and second loops, together with the C terminus residue, deviated most. A first recombinant fasciculín/toxin alpha chimera was designed by transferring loop 1 in its entirety together with the tip of loop 2 of fasciculín 2 into the toxin alpha scaffold. A second chimera (rChII) was obtained by adding the point Asn-61 --> Tyr substitution. Comparison of functional and structural properties of both chimeras show that rChII can accommodate the imposed modifications and displays nearly all the acetylcholinesterase-blocking activities of fasciculíns. The three-dimensional structure of rChII demonstrates that rChII adopts a typical three-fingered fold with structural features of both parent toxins. Taken together, these results emphasize the great structural flexibility and functional adaptability of that fold and confirm that structural deviations between fasciculíns and short-chain neurotoxins do indeed reflect functional diversity.



SCOPUS

Completo

BLASINA, MF; FARIA, AC; GARDINO, PF; HOKOC, JN; ALMEIDA, OM; DE MELLO, FG; ARRUTI, C; DAJAS, F.

Evidence for a noncholinergic function of acetylcholinesterase during development of chicken retina as shown by fasciculín. *Cell and Tissue Research*, v.: 299, p.: 173 - 184, 2000

Palabras clave: fasciculín; acetylcholinesterase; development

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 0302766X ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract Fasciculín 2 (FAS), an acetylcholinesterase (AChE) peripheral site ligand that inhibits mammalian AChE in the picomolar range and chicken AChE only at micromolar concentrations, was used in chick retinal cell cultures to evaluate the influence of AChE on neuronal development. The effects of other AChE inhibitors that bind the active and/or the peripheral site of the enzyme [paraoxon, eserine, or 1,5-bis(4-allyldimethylammoniumphenyl) pentan-3-one dibromide (BW284c51)] were also studied. Morphological changes of cultured neurons were observed with the drugs used and in the different cell culture systems studied. Cell aggregates size decreased by more than 35% in diameter after 9 days of FAS treatment, mainly due to reduction in the presumptive plexiform area of the aggregates. Eserine showed no effect on the morphology of the aggregates, although it fully inhibited the activity of AChE. In dense stationary cell culture, cluster formation increased after 3 days and 6 days of FAS treatment. However, FAS, at concentrations in which changes of morphological parameters were observed, did not inhibit the AChE activity as measured histochemically. In contrast, paraoxon treatment produced a slight morphological alteration of the cultures, while a strong inhibition of enzyme activity caused by this agent was observed. BW284c51 showed a harmful, probably toxic effect, also causing a slight AChE inhibition. It is suggested that the effect of an anticholinesterase agent on the morphological modifications of cultured neurons is not necessarily associated with the intensity of the AChE inhibition, especially in the case of FAS. Moreover, most of the effects of AChE on culture morphology appear to be independent of the cholinolytic activity of the enzyme. The results obtained demonstrate that FAS is not toxic for the cells and suggest that regions of the AChE molecule related to the enzyme peripheral site are likely to be involved with the nonclassical role of AChE.



SCOPUS

Completo

DAJAS-BAILADOR, FA; ASENCIO, M; BONILLA, C; SCORZA, MC; ECHEVERRY, C; REYES-PARADA, M; SILVEIRA, R; PROTAIS, P; RUSSELL, G; CASSELS, BK; DAJAS, F.

Dopaminergic pharmacology and antioxidant properties of pukateine, a natural product lead for the design of agents increasing dopamine neurotransmission. *General Pharmacology-The Vascular System*, v.: 32, p.: 373 - 379, 1999

Palabras clave: natural products; dopamine

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 03063623 ; Idioma/Pais: Inglés/

Abstract The dopaminergic and antioxidant properties of pukateine [(R)-11-hydroxy-1,2-methylenedioxyaporphine, PUK], a natural aporphine derivative, were analyzed in the rat central nervous system. At dopamine (DA) D1 ([3H]-SCH 23390) and D2 ([3H]-raclopride) binding sites, PUK showed IC50 values in the submicromolar range (0.4 and 0.6 microM, respectively). When the uptake of tritiated dopamine was assayed by using a synaptosomal preparation, PUK showed an IC50 = 46 microM. In 6-hydroxydopamine unilaterally denervated rats, PUK (8 mg/kg but not 4 mg/kg) elicited a significant contralateral circling, a behavior classically associated with a dopaminergic agonist action. When perfused through a microdialysis probe inserted into the striatum, PUK (340 microM) induced a significant increase in dopamine levels. In vitro experiments with a crude rat brain mitochondrial suspension showed that PUK did not affect monoamine oxidase activities, at concentrations as high as 100 microM. PUK potently (IC50 = 15 microM) and dose-dependently inhibited the basal lipid peroxidation of a rat brain membrane preparation. As a whole, PUK showed a unique profile of action, comprising an increase in extracellular DA, an agonist-like interaction with DA receptors, and antioxidant activity. Thus, PUK may be taken as a lead compound for the development of novel therapeutic strategies for Parkinson disease.



SCOPUS

Sistema Nacional de Investigadores

Completo

DAJAS BAILADOR, F; COSTA, G; DAJAS, F.; EMMETT, S

Effects of alpha-erabutoxin, alpha-bungarotoxin, alpha-cobratoxin and fasciculin on the nicotine-evoked release of dopamine in the rat striatum in vivo. *Neurochemistry International*, v.: 33, p.: 307 - 312, 1998

Palabras clave: snake toxins; alpha toxins; fasciculin; dopamine

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 01970186 ; Idioma/Pais: Inglés/

Abstract Snake neurotoxins (NTX) have proven to be valuable tools for the characterisation of muscular nicotinic acetylcholine receptor structure and function. It is very likely that they could also be utilised to identify subtypes of neuronal nicotinic receptors controlling specific functions within the central nervous system. In this study we examined the effects of long alpha NTX (alpha-bungarotoxin, alpha-Bgt, and alpha-cobratoxin, alpha-Cbt) and short alpha NTX (alpha-erabutoxin a, alpha-Ebt) as well as the anticholinesterase toxin fasciculin-2 (FAS), on the nicotine-evoked release of dopamine (DA) in the striatum, using the in vivo push-pull technique. The short toxins alpha-Ebt and FAS blocked the extracellular increase of DA evoked by nicotine at 4.2 microM concentrations and alpha-Ebt was more potent, as reflected by the blockade at the lower dose of 0.42 microM. In contrast, the long toxins showed a different profile of action. Alpha-Cbt did not show any blockade of the nicotine-evoked release of DA at the doses studied while alpha-Bgt did block it only at the higher dose (4.2 microM) These results indicate that short neurotoxins show a stronger interaction with striatal nicotinic receptors subtypes controlling DA release when compared to the long ones. This interaction of short neurotoxin polypeptides and presynaptic receptors may permit the further elucidation of the particular nicotinic receptor populations responsible for the modulation of striatal DA release.



SCOPUS

Sistema Nacional de Investigadores

Completo

DAJAS BAILADOR, F; MARTÍNEZ BORGES, A; COSTA, G; ABIN, JA; MARTIGNONI, E; NAPPI, G; DAJAS, F.

Hydroxyl radical production in the substantia nigra after 6-hydroxydopamine and hypoxia-reoxygenation. *Brain Research*, v.: 813, p.: 18 - 25, 1998

Palabras clave: substantia nigra; oxidative stress; 6-OHDA

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 00068993 ; Idioma/Pais: Inglés/

Abstract To study the involvement of oxidative stress in 6-OHDA neurotoxicity, we investigated the production of the hydroxyl free radical (OH.) in the substantia nigra (SN) and the striatum (CS) several moments after intranigral injection of the neurotoxin, with or without an added episode of hypoxia (30 min, 95% N2, 5% O2). We utilized the hydroxylation of salicylate to 2,3 dihydroxybenzoic acid (2,3 DHBA) as indication of OH. production. When 2,3 DHBA levels were not modified, the levels of 2,5 DHBA were taken as an indication of cytochrome P450 (CYP 450) metabolism. 6-OHDA alone did not increase the production of 2,3 DHBA in the SN. 2,5 DHBA increased significantly after 120 min and was high up to 24 h. An episode of hypoxia (60 min after 6-OHDA injection) significantly worsened the decrease of dopamine (DA) in the striatum assessed 8 days after injection of 6-OHDA in the SN. Hypoxia performed 60 min and 24 h before or 24 h after 6-OHDA did not show any additional effect on striatal DA levels. Contrary to results obtained after 6-OHDA alone, 2,3 DHBA increased significantly 120 min after the injection, when the hypoxia-reoxygenation was added to the 6-OHDA treatment. Our data are showing a relationship between the increase in OH. production and a concomitant worsening of neuronal degeneration. As a whole, the results support the idea that neurons undergoing 6-OHDA neurotoxicity have their antioxidant defences affected and that oxidative stress is actually an important eliciting factor in 6-OHDA dependant

neurodegeneration. However, OH. may not be the main radical species involved in this process. Additionally, 6-OHDA also appeared to provoke a long-term increase in CYP 450 activity.



Completo

ALVAREZ, A; ALARCÓN, R; OPAZO, C; CAMPOS, EO; MUÑOZ, FJ; CALDERON, FH; DAJAS, F.; GENTE MK; DOCTOR BP; DE MELLO FG; INESTROZA NC

Stable complexes involving acetylcholinesterase and amyloid-beta peptide change the biochemical properties of the enzyme and increase the neurotoxicity of Alzheimer's fibrils. *Journal of Neuroscience*, v.: 18, p.: 3213 - 3223, 1998

Palabras clave: acetylcholinesterase; fasciculín; beta amyloid

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 02706474 ; Idioma/Pais: Inglés/

Abstract Brain acetylcholinesterase (AChE) forms stable complexes with amyloid-beta peptide (Abeta) during its assembly into filaments, in agreement with its colocalization with the Abeta deposits of Alzheimer's brain. The association of the enzyme with nascent Abeta aggregates occurs as early as after 30 min of incubation. Analysis of the catalytic activity of the AChE incorporated into these complexes shows an anomalous behavior reminiscent of the AChE associated with senile plaques, which includes a resistance to low pH, high substrate concentrations, and lower sensitivity to AChE inhibitors. Furthermore, the toxicity of the AChE-amyloid complexes is higher than that of the Abeta aggregates alone. Thus, in addition to its possible role as a heterogeneous nucleator during amyloid formation, AChE, by forming such stable complexes, may increase the neurotoxicity of Abeta fibrils and thus may determine the selective neuronal loss observed in Alzheimer's brain.



Sistema Nacional de Investigadores

Completo

MORENO RD; CAMPOS EO; DAJAS, F.; INESTROZA NC

Developmental regulation of mouse brain monomeric acetylcholinesterase. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v.: 16, p.: 123 - 134, 1998

Palabras clave: acetylcholinesterase; fasciculín; development

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 07365748 ; Idioma/Pais: Inglés/

Abstract Acetylcholinesterase (AChE) molecular forms were studied during mouse brain development. Mouse embryos expressed a monomeric (G1) and a tetrameric (G4) AChE form. Our results indicate that G4 AChE expressed at embryonic day (ED) 9 and ED15 could be purified by acridinium-Sepharose chromatography and shared similar biochemical and kinetic properties with the adult form. However, the G1 form expressed at either embryonic stage did not bind to acridinium, was not inhibited by excess substrate, and possessed higher $K(m)$ and lower V_{max} values than the adult G1 form. Two peripheral anionic binding site inhibitors, fasciculín and propidium, had a significantly lower affinity for the monomeric form at ED9. Results are discussed in terms of the biological significance of the embryonic G1 form, and its resemblance to the AChE activity found, associated with the senile plaques present in the brains of Alzheimer's patients.



Completo

DAJAS, F.; COSTA GUSTAVO; RIVERO GONZALO; DAJAS, MAGDALENA

Estudio transcultural de la psicobiología del suicidio y la depresión. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, v.: 62, p.: 213 - 223, 1998

Palabras clave: suicidio; 5 HIAA

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Otras Ciencias Naturales / Otras Ciencias Naturales / psiquiatría

Medio de divulgación: Papel ; Lugar de publicación: Uruguay ; ISSN: 07972946 ; Idioma/Pais: Español/

Resumen En un trabajo cooperativo con el Depto de Psiquiatría del Instituto Karolinska en Estocolmo, se estudiaron en el Hospital Psiquiátrico de Montevideo 28 pacientes con intento de autoeliminación del cual no eran críticos al momento de la realización de los tests. Las pacientes de Uruguay se compararon con 37 intentos de suicidio de mujeres en Suecia, Ambos grupos se compararon en todos los tests con un grupo control sano de 27 individuos. Ambos grupos tenían niveles similares de estrés psicosocial y una afectación de las relaciones emocionales. 19 pacientes en cada grupo fueron diagnosticadas como Episodio Depresivo Mayor y tuvieron un puntaje similar en la escala MADRS de Depresión (28,7 y 23,3, pacientes uruguayos y suecos respectivamente). Los estudios bioquímicos de líquido cefalorraquídeo mostraron niveles disminuidos de 5 HIAA en ambos grupos pese a ser analizados con métodos diferentes. El ácido homovanílico también estaba disminuido. Se discute la existencia de una vulnerabilidad suicida indicada por un metabolismo disminuido de la serotonina que condicionaría al mismo tiempo una mayor impulsividad.



Completo

BAILADOR PILAR; VISCARDI NILIA; DAJAS, F.

Desesperanza, conducta suicida y consumo de alcohol y drogas en adolescentes de Montevideo. . Revista Médica Del Uruguay, v.: 13, p.: 213 - 223, 1997

Palabras clave: suicidio; adolescencia

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Otras Ciencias Naturales / Otras Ciencias Naturales / psiquiatría

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Uruguay ; *ISSN:* 03033295 ; *Idioma/Pais:* Español/

Estudios anteriores mostraron que los adolescentes constituyen un grupo en riesgo para conductas suicidas en nuestro país, observándose además un porcentaje elevado de desesperanza en el mismo grupo. Por estas razones se comenzó un estudio a los efectos de investigar la posible relación entre esta desesperanza, las conductas suicidas que la acompañan y el uso de drogas y alcohol en jóvenes que asistían a los últimos años de institutos de enseñanza secundaria de Montevideo. Los datos obtenidos muestran que 18 por ciento de los jóvenes se han sentido tristes sin causa aparente, 28 por ciento han pensado alguna vez en quitarse la vida y 5 por ciento han realizado por lo menos un intento de autoeliminación. 67 por ciento percibe dificultades económicas en el hogar y 16 por ciento presencia peleas o discusiones frecuentes en la familia. 1 por ciento refiere situaciones de violencia y 4 por ciento consumo excesivo de alcohol en la familia. 33 por ciento de los jóvenes relata tomar alcohol con frecuencia y 28 por ciento han probado algún tipo de drogas. En cuanto a la severidad de estas conductas adictivas, 2 por ciento dice tomar alcohol hasta emborracharse frecuentemente y 58 por ciento de los que probaron drogas siguieron haciéndolo. Un grupo menor, de la misma edad, analizado en el INAME (Instituto Nacional del Menor) mostró 23 por ciento de consumo de alcohol, 63 por ciento de uso continuo de drogas y 27 por ciento de ideación suicida. Un análisis estadístico de chi cuadrado mostró una asociación estadísticamente significativa entre depresión, desesperanza, ideación suicida, trastornos de conducta, consumo de alcohol, uso de drogas y percepción de conflictos de familia. Se discute un modelo que integra estas variables a los fines de tomar medidas de prevención, acciones que se consideran imprescindibles dada la gravedad de las cifras detectadas y la gran población en riesgo(AU)

Sistema Nacional de Investigadores



Completo

DAJAS BAILADOR, F; COSTA, G; EMMETT, S; BONILA, C; DAJAS, F.

Acetylcholinesterase inhibitors block acetylcholine-evoked release of dopamine in rat striatum, in vivo. Brain Research, v.: 722, p.: 12 - 18, 1996

Palabras clave: acetylcholinesterase; dopamine

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 00068993 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract In the rat striatum, acetylcholine (ACh) increases dopamine (DA) release. The role of increased cholinergic activity provoked by acetylcholinesterase inhibitors (AChEi) on DA release is currently under revision after recent papers have shown a blockade of nicotinic transmission by AChEi in vitro. To study the effects of AChEi in vivo, Fasciculin2 (FAS), a peptidergic AChEi, and physostigmine (PHY), a classical carbamate AChEi, were applied through push-pull or microdialysis cannulae respectively, to the striatum of rats, alone or with ACh. Extracellular concentrations of DA were assessed by HPLC with electrochemical detection. Alone, the AChEi studied did not provoke changes in basal extracellular levels of DA, in the different doses studied. ACh (100 microM, 1 and 5 mM) applied through the push-pull cannulae in basal conditions provoked a dose-dependent increase of extracellular DA. This effect was not observed with ACh in concentrations of 100 microM and 1 mM if FAS (0.4 and 4.2 microM) was applied first. Higher concentrations of ACh (5 mM) evoked a partial response after FAS 0.42 microM, an effect still blocked by FAS at 4.2 microM. PHY 50 microM applied through microdialysis completely blocked the increase in DA release provoked by ACh 10, 20 mM, while at ACh 30 mM, PHY 50 microM only partially blocked the evoked increase. A partial blockade was also observed with PHY 20 microM, on the three different concentrations of ACh. On the other hand PHY 10 microM did not block any of the ACh doses perfused. These results showed that AChEi like FAS and PHY interfere with the ACh-evoked DA release in the striatum.

Sistema Nacional de Investigadores



Completo

BAILADOR PILAR; DAJAS, F.; BONILLA, CAROLINA; DELFINO AURORA

La adaptabilidad noradrenérgica en el diagnóstico del déficit atencional en niños de edad escolar. . Revista Médica Del Uruguay, v.: 12, p.: 20 - 27, 1996

Palabras clave: deficit atencional; noradrenalina

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Uruguay ; *ISSN:* 03033295 ; *Idioma/Pais:* Español/

El déficit atencional con hiperactividad es un síndrome que afecta de 5 a 10 por ciento de los niños en edad escolar y tiene severas consecuencias para el rendimiento intelectual, las relaciones intrafamiliares y el futuro de los niños afectados. Dado que el tratamiento con estimulantes es beneficioso en estos casos, con un diagnóstico positivo frente a patologías comorbidas como por ejemplo la depresión o la ansiedad, es muy importante. Por ello se determinó la excreción de noradrenalina a primeras horas de la mañana (8:00) y a media mañana (10:00) en niños controles y en portadores de déficit atencional con hiperactividad (DAH). Los datos obtenidos muestran que la dinámica de la noradrenalina se modifica en los niños con DAH. En los niños normales, la noradrenalina aumenta significativamente -

hasta tres veces- en el correr de la mañana, adaptándose al ritmo de actividad normal. En los pacientes no se observa este aumento y, por el contrario, existe una tendencia a la disminución de la excreción de noradrenalina matinal. Los valores basales son similares en controles y pacientes. Se sugiere que existe una pérdida de la adaptación noradrenergica y, por lo tanto, simpática, en el DAH. Estos cambios reflejarían la disfunción central -quizá a nivel de los ganglios basales- y junto a otras técnicas no invasivas -como la evaluación asistida por computadora- pueden ayudar al diagnóstico clínico del déficit atencional con hiperactividad(AU)



Completo

VIOLA, H; WASOWSKI, C; LEVI, M; WOLFMAN, C; SILVEIRA, R; DAJAS, F.; MEDINA J; PALADINI, A

Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptor-ligand with anxiolytic effects. *Planta Medica*, v.: 61, p.: 213 - 216, 1995

Palabras clave: flavonoids; natural products; anxiolysis

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Italia ; *ISSN:* 00320943 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The dried flower heads of *Matricaria recutita* L. (Asteraceae) are used in folk medicine to prepare a spasmolytic and sedative tea. Our fractionation of the aqueous extract of this plant led to the detection of several fractions with significant affinity for the central benzodiazepine receptor and to the isolation and identification of 5,7,4'-trihydroxyflavone (apigenin) in one of them. Apigenin competitively inhibited the binding of flunitrazepam with a K_i of 4 μM and had no effect on muscarinic receptors, α 1-adrenoceptors, and on the binding of muscimol to GABA_A receptors. Apigenin had a clear anxiolytic activity in mice in the elevated plus-maze without evidencing sedation or muscle relaxant effects at doses similar to those used for classical benzodiazepines and no anticonvulsant action was detected. However, a 10-fold increase in dosage produced a mild sedative effect since a 26% reduction in ambulatory locomotor activity and a 35% decrement in hole-board parameters were evident. The results reported in this paper demonstrate that apigenin is a ligand for the central benzodiazepine receptors exerting anxiolytic and slight sedative effects but not being anticonvulsant or myorelaxant.



Completo

BOLIOLI, B; BLASINA, F; SILVEIRA, R; DAJAS, F.

Neonatal acetylcholinesterase inhibition by fasciculin 2 in rats: a model for the study of central nervous system development?. *Toxicol*, v.: 33, p.: 909 - 916, 1995

Palabras clave: acetylcholinesterase; fasciculin; development

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 00410101 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract Fasciculin 2 (FAS), a potent acetylcholinesterase (AChE, EC 3.1.1.7) inhibitory peptide with affinity for the enzyme in the nanomolar range was utilized together with two other AChE inhibitors (Paroxon and BW284c51) to study the role of AChE in central nervous system development. When drugs were intracisternally injected at postnatal days 3 and 5, only FAS showed a significant inhibition of hippocampus and striatum AChE (39% and 77% inhibition, respectively). After FAS treatment, animals showed convulsive behaviour which was blocked by subcutaneous pretreatment with atropine sulfate (10 mg/kg). An assessment of developmental indices showed no alteration in neurological reflex maturation, motor behaviour or cell morphology. Body weight gain was significantly lower only in FAS-treated animals compared to controls during the preweaning period. To investigate the specificity of this effect a synthetic loop of FAS (showing no activity in vitro or in vivo) and oxidized FAS (showing a weak inhibition in vitro and no activity in vivo) were also intracisternally injected. Animals injected with the loop showed normal body weight development while those treated with oxidized FAS showed impairment in body weight. In conclusion, FAS was the most potent drug at inhibiting neonatal AChE in vivo without nonspecific brain damage. Impairment in body weight seems to be dependent on AChE involvement, although the possibility of a direct FAS effect is discussed. These results point to FAS intracisternal treatment as a useful in vivo model to study the role of AChE in the critical period of early postnatal central nervous system development.



Completo

DURAN, R; CERVENANSKY, C; DAJAS, F.; TIPTON, KF

Fasciculin inhibition of acetylcholinesterase is prevented by chemical modification of the enzyme at a peripheral site. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.: 1201, p.: 381 - 388, 1994

Palabras clave: fasciculin; acetylcholinesterase; snake toxins

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 00063002 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract Fasciculin 2 (FAS) is a 61 amino acid peptide present in *Dendroaspis angusticeps* snake venom, with a selective and potent inhibitory activity towards acetylcholinesterase (AChE). The specific interaction of FAS with peripheral sites present in *Electrophorus electricus* AChE ($K_i = 0.04$ nM FAS) was investigated by chemical modification with N,N-

dimethyl-2-phenylaziridinium (DPA) in the presence of active or peripheral anionic site protective agents. An enzyme was obtained that compared to the native AChE is 10(6)-times less sensitive to FAS, is fully inhibited by edrophonium and tacrine, and is 25-170-times less sensitive to several peripheral site ligands. Characterization of catalytic functions showed that K_m for acetylthiocholine was 4-fold lower in the DPA-modified enzyme, whereas K_m for phenylacetate remained the same. Values for K_{cat} determined with both substrates were unchanged. Diminished catalytic efficiency reflects that hydrolysis and/or supply of cationic substrates to the active site was affected by DPA reaction at a peripheral site. Previous data implicate Trp-279 (Torpedo AChE sequence numbering) as the residue actually involved in DPA modification. Our results strongly support FAS binding to an AChE peripheral site which partially overlaps the site of other peripheral site ligands including acetylthiocholine.

Completo

REYES PARADA, M; SCORZA, C; SILVEIRA, R; DAJAS, F.; CASSELS, B

Four-dimethylaminophenethylamine, a sensitive, specific, electrochemically detectable monoamine oxidase B substrate. Life Sciences, v.: 54, p.: 1955 - 1963, 1994

Palabras clave: MAO; HPLC

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 00243205 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract 4-Dimethylaminophenethylamine (DMAPEA) was characterized as an MAO substrate. This compound was unaffected by MAO-A, while its oxidation by MAO-B was linear as a function of both time and enzyme concentration, with $K_m = 5.8$ μM and $V_{max} = 21.2$ $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protein, using a crude rat brain mitochondrial suspension as source of MAO. Both DMAPEA and its oxidation product, 4-dimethylaminophenylacetic acid (DMAPAA), can be detected electrochemically at 0.85 V. The high MAO-B affinity and selectivity of DMAPEA, together with its low oxidation potential, make this molecule a unique tool to determine MAO-B activity in a wide variety of tissue preparations using HPLC-ED.



Completo

REYES PARADA, M; SCORZA, C; SILVEIRA, R; DAJAS, F.; COSTA, G; TIPTON, K; CASSELS, B

Monoamine oxidase inhibitory effects of some 4-aminophenethylamine derivatives. Biochemical Pharmacology, v.: 47, p.: 1365 - 1371, 1994

Palabras clave: MAO inhibition; HPLC

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 00062952 ; *Idioma/Pais:* Inglés/



Completo

WOLFMAN, C; ABÓ, MV; CALVO, D; MEDINA, J; DAJAS, F.; SILVEIRA, R

Possible anxiolytic effects of Chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from Passiflora coerulea. Pharmacology Biochemistry and Behavior, v.: 47, p.: 1 - 4, 1994

Palabras clave: anxiolysis; flavonoids; Passiflora coerulea

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 00913057 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The pharmacological effects of 5,7-dihydroxyflavone (chrysin), a naturally occurring monoflavonoid that displaces [3H]flunitrazepam binding to the central benzodiazepine (BDZ) receptors, were examined in mice. In the elevated plus-maze test of anxiety, diazepam (DZ, 0.3-0.6 mg/kg) or chrysin (1 mg/kg) induced increases in the number of entries into the open arms and in the time spent on the open arms, consistent with an anxiolytic action of both compounds. The effects of chrysin on the elevated plus-maze was abolished by pretreatment with the specific BDZ receptor antagonist Ro 15-1788 (3 mg/kg). In the holeboard, diazepam (1 mg/kg) and chrysin (3 mg/kg) increased the time spent head-dipping. In contrast, high doses of DZ (6 mg/kg) but not of chrysin produced a decrease in the number of head dips and in the time spent head-dipping. In the horizontal wire test, diazepam (6 mg/kg) had a myorelaxant action. In contrast, chrysin (0.6-30 mg/kg) produced no effects in this test. These data suggest that chrysin possesses anxiolytic actions without inducing sedation and muscle relaxation. We postulate that this natural monoflavonoid is a partial agonist of the central BDZ receptors.



Completo

WOLFMAN, C; ABÓ, MV; CALVO, D; MEDINA, J; DAJAS, F.; SILVEIRA, R

Recovery of central noradrenergic neurons one year after the administration of the neurotoxin DSP4. *Neurochemistry International*, v.: 25, p.: 395 - 400, 1994

Palabras clave: toxins; noradrenaline

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* uSA ; *ISSN:* 01970186 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The long-term effects of the systemic administration of DSP4 (N-(2-chloroethyl)N-ethyl-2-bromobenzylamine hydrochloride), a selective noradrenergic neurotoxin, on the endogenous levels of monoamines and their metabolites and on alpha- and beta-adrenoceptors in selected brain regions of the rat were examined. After 7 days, DSP4 caused a marked reduction (about 80%) of endogenous noradrenaline levels in locus coeruleus-innervated regions. At 90, 240 and 300 days after DSP4 injection, a partial and gradual recovery (50%, 41% and 25% of control values, respectively) of the noradrenaline cortical levels was evident. One year after DSP4 administration, brain regional noradrenaline stores were almost completely recovered. No changes in 5-hydroxytryptamine levels were observed in the three time intervals, but a mild decrease in cortical and hippocampal 5-hydroxyindolacetic acid levels was found 7 days after DSP4 injection. Following the profound noradrenaline depletion seen at 7 days, the cerebral cortical density of alpha 1-, alpha 2- and beta-adrenoceptors was significantly increased. Assessment of adrenergic receptors in cerebral cortex at 365 days after DSP4 injection, indicated that alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor densities did not differ from control values; however, the density of beta-adrenoceptors remained increased. No changes were observed in the affinities of the three types of adrenoceptors studied. These results indicate that after a selective noradrenergic denervation induced by DSP4, there is a slow and gradual recovery of noradrenaline stores and of alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor populations, suggesting a possible regrowth and/or collateral sprouting of noradrenergic terminals.



Sistema Nacional de Investigadores

SCOPUS

Completo

VISCARDI N; HOR F.; DAJAS, F.

Alta tasa de suicidio en Uruguay. II. Evaluación de la desesperanza en adolescentes. *Revista Médica Del Uruguay*, v.: 10, p.: 79 - 91, 1994

Palabras clave: suicidio; epidemiología

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Uruguay ; *ISSN:* 03033295 ; *Idioma/Pais:* Español/

Resumen Un estudio anterior realizado en nuestro país mostró una alta tasa de suicidio en adolescentes varones y cifras elevadas de intento de autoeliminación en adolescentes mujeres. Dado que la desesperanza se ha correlacionado repetidamente con el comportamiento y la ideación suicida, se decidió realizar una evaluación del grado de desesperanza en los jóvenes, a los efectos de conocer su incidencia y severidad. Para ello se tomó como instrumento la Escala de Desesperanza de Beck (EDB) que explora, a través de veinte ítems, el nivel de desesperanza y las expectativas de futuro. Aplicada a potenciales suicidas o a individuos no arrepentidos luego de un intento de autoeliminación, se obtiene un puntaje superior a diez, que Beck considera "de riesgo" para conductas autoagresivas. La EDB se complementó con preguntas sobre la situación económica, la existencia de amigos y la relación familiar. La EDB se aplicó, en forma anónima y voluntaria, en quintos y sextos años de bachillerato diversificado de liceos públicos y privados, de Montevideo y del interior del país. Entre 7 y 11% de los jóvenes presentaron un puntaje de desesperanza alto en la zona de "riesgo" de la EDB. Los liceos públicos mostraron en general un perfil de mayor desesperanza que los privados. En Montevideo, y en el interior la desesperanza se correlacionó estadísticamente significativa con las dificultades económicas, los problemas familiares y la soledad. Se discute la incidencia de la desesperanza como un factor de importancia en la génesis no sólo de conductas autoagresivas como el suicidio, sino de otras conductas alteradas como el alcoholismo y la dependencia de drogas. En base a este análisis se trata de elaborar un perfil

Sistema Nacional de Investigadores

latindex

Completo

DAJAS, F.; SILVEIRA, R; COSTA, G; CASTELLÓ, ME; JERUSALINSKY, D; MEDINA, J; LEVESQUE, D; GREENFIELD, S

Differential cholinergic and non-cholinergic actions of acetylcholinesterase in the substantia nigra revealed by fasciculin-induced inhibition. *Brain Research*, v.: 616, p.: 1 - 5, 1993

Palabras clave: fasciculin; cholinergic; basal ganglia

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 00068993 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The effects of the peptide fasciculin (FAS), a potent inhibitor of acetylcholinesterase (AChE) have been examined, following unilateral microinfusion, on tissue levels of monoamines in the rat substantia nigra and concomitant circling behaviour. Although FAS inhibited 87% of total AChE, the levels of dopamine and its metabolites remained unchanged. Furthermore, the treatment induced modest contraversive rotation which was markedly enhanced in the presence of a systemic challenge with apomorphine. This behavioural effect of FAS was partially reversed by systemically administered atropine. Any possible interaction of FAS with nigral dopamine systems was further investigated by testing the peptide in animals that five days earlier had undergone a 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesion of the SN such that dopamine and AChE were significantly but not completely reduced. In a majority of these

animals, FAS treatment caused a reversal of the lesion induced ipsiversive rotation, ie restored contraversive rotation. It is concluded that in the SN, FAS can have biochemical and behavioural actions independent of local dopamine systems and linked to cholinergic transmission. In addition, treatment with FAS in the substantia nigra also reveals the possible existence of at least two distinct pools of AChE with, respectively, non-cholinergic and cholinergic actions.



Completo

SANCHEZ-ARROYOS, S; GAZTELU, JM; ZAPLANA, J; DAJAS, F.; GARCÍA AUSTT, E

Hippocampal and entorhinal glucose metabolism in relation to cholinergic theta rhythm. *Brain Research Bulletin*, v.: 32, p.: 171 - 178, 1993

Palabras clave: cholinergic; hippocampus; glucose metabolism

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 03619230 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract Hippocampal and entorhinal cortex glucose metabolism were studied by ¹⁴C-2-deoxyglucose (2-DG) autoradiography in anesthetized rats with and without continuous theta rhythm (theta). 2-Deoxyglucose changes in specific cytoarchitectonic regions were precisely assessed by an innovative approach. In the absence of theta there were areas with a higher glucose metabolism corresponding to neuropile regions at CA3, dentate gyrus, and subiculum, while the cellular layers always showed lower values. In the presence of theta, provoked by intraventricular injections of anticholinesterases (i.e., physostigmine) or curarimimetics (i.e., d-tubocurarine), 2-DG uptake showed two opposite significant changes in relation to controls: a) it increased in the outer zone of the molecular layer (inner blade) of the dentate gyrus, and in the stratum lacunosum-moleculare of CA3, suggesting an increase in perforant path input during theta rhythm; b) it decreased in the hilar dentate region. This noteworthy decrease in metabolic activity probably reflects an hilar inhibition by local circuits during theta rhythm generation.



Completo

CASTELLÓ, ME; BOLIOLI, B; DAJAS, F.; COSTA, G

Catalepsy induced by striatal acetylcholinesterase inhibition with fasciculin in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v.: 41, p.: 547 - 550, 1992

Palabras clave: fasciculin; cholinergic; acetylcholinesterase

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 00913057 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The acetylcholinesterase inhibitor peptide fasciculin (FAS) was bilaterally injected into the striatum of rats. Twenty-four hours after injection, animals showed a cataleptic syndrome that was potentiated by haloperidol (HAL). The catalepsy was significantly decreased by IP atropine. Biochemically, only an increase of the homovanillic acid in the striatum was found 24 h and 7 days after FAS treatment. Seven days after the intra-striatal FAS injection, there was no HAL potentiation of catalepsy, which was even lower than that of rats treated with IP HAL after intra-striatal injection of saline. Results are interpreted as showing the central role of the cholinergic system in the induction of catalepsy in the rat.



Completo

ABÓ, MV; VIERA, L; DAJAS, F.

Different functional pools of acetylcholinesterase induced changes in rat locus coeruleus noradrenaline metabolism. *Neuroscience Letters*, v.: 141, p.: 111 - 114, 1992

Palabras clave: fasciculin; acetylcholinesterase; locus coeruleus

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 03043940 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The effects of acetylcholinesterase (AChE) inhibition in the locus coeruleus (LC) were studied in rats utilizing fasciculin (FAS) and BW248c51 (BW). Both inhibitors were stereotaxically injected into the right LC and the animals were sacrificed 24 h later. Similar groups received atropine (30 mg/kg i.p.) every 5 h during 24 h. Another group of FAS-treated rats received naloxone twice (5 mg/kg i.p.) in 24 h. Other groups of FAS-treated rats were sacrificed 3 and 7 days after injection. An inhibition of 70% of LC AChE activity was observed 24 h after FAS or BW injection. Either FAS or BW induced a significant increase in NA levels in the injected LC compared to control values. Atropine treatment failed to block the FAS effect but it was able to counteract the BW-induced NA increase. NA levels were still increased 3 days after FAS treatment and returned to control values at day 7.



Completo

STOCKERT, M; SILVEIRA, R; ZIEHER, L; DAJAS, F.; MEDINA, J

Down regulation of cerebral cortical 3H imipramine binding sites during chronic antidepressant treatment is independent of the central serotonergic innervation. *Journal of Receptor Research*, v.: 12 2, p.: 131 - 147, 1992

Palabras clave: cortical; antidepressant

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 01975110 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The effects of chronic antidepressant (AD) administration (amitryptiline 12 mg/Kg i.p., 20 days) on cerebral cortical [3H] imipramine binding sites were examined in control rats and in serotonergic denervated animals. Both treatments independently reduced the density of [3H] imipramine binding sites by 33-40%. Animals submitted to both treatments showed a slightly higher decrease in the Bmax (-50%). No alterations were observed in the apparent dissociation constant. Preincubation of cerebral cortical synaptosomal membranes with Triton X-100 (0.2% v/v), which preferentially dissolves the presynaptic component of the synaptosomes, reduced by 40% the maximal number of [3H] imipramine binding sites in control rats. In chronic AD treated rats or in serotonergic lesioned rats, membranes preincubated with Triton X-100 showed a 30% decrease in the number of [3H] imipramine sites in comparison to the sham group. The combination of both treatments produced an even larger decrease in the density of [3H] imipramine binding sites in Triton X-100 treated membranes (-55%) compared to the sham group. Taken together, these results strongly suggest that cerebral cortical [3H] imipramine binding sites located both pre- and postsynaptically, are down regulated by the long term AD administration independently of the integrity of the central serotonergic system.



SCOPUS

Sistema Nacional de Investigadores

Completo

JERUSALINSKY, D; CERVEÑANSKY, C; PEÑA, C; RASKOVSKY, S; DAJAS, F.

Two polypeptides from *Dendroaspis angusticeps* venom selectively inhibit the binding of central muscarinic cholinergic receptor ligands. *Neurochemistry International*, v.: 20 2, p.: 237 - 246, 1992

Palabras clave: snake toxins; cholinergic; muscarinic

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 01970186 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract Two new polypeptides were isolated and purified from the venom of the snake *Dendroaspis angusticeps*, which also contains other neuroactive peptides such as Dendrotoxins and Fasciculins. The amino acid composition of the peptides was determined and the first 10 amino acids from the MTX2 N-terminal fragment were sequenced. The so-called muscarinic toxins (MTX1 and MTX2) have been shown to inhibit the specific binding of [3H]QNB (0.15 nM), [3H]PZ (2.5 nM) and [3H]oxoM (2 nM) to bovine cerebral cortex membranes by 60, 88 and 82% respectively. In contrast, they caused only a 30% blockade of the [3H]QNB specific binding to similar membrane preparations from the brainstem. The Hill number for the [3H]PZ binding inhibition by the putative muscarinic toxin MTX2 was 0.95 suggesting homogeneity in the behaviour of the sites involved. The data from [3H]oxoM binding gave a Hill number of 0.83. The decreases in the specific binding involved increases in KD for the three different ligands (8-fold for [3H]QNB, 4-fold for [3H]PZ and 3.5-fold for [3H]oxoM) without significant changes in Bmax, except for a slight decrease in the [3H]oxoM binding sites (-19%); such results suggest that there may be a competitive inhibition between the MTXs and these ligands. The Ki for MTX2/[3H]PZ was 22.58 +/- 3.52 nM; for MTX2/[3H]oxoM, 144.9 +/- 21.07 nM and for MTX2/[3H]QNB, 134.98 +/- 18.35 nM. The labelling of MTX2 with 125I allowed direct demonstration of specific and saturable binding to bovine cerebral cortex synaptosomal membranes. In conclusion, the results reported in this study strongly support the hypotheses that the two polypeptides isolated from *D. angusticeps* venom selectively inhibit specific ligand binding to central muscarinic receptors, in a competitive manner at least for the antagonist [3H]PZ and that the MTX2 specifically binds to a central site that is suggested to be a muscarinic receptor of the M1 subtype.



SCOPUS

Sistema Nacional de Investigadores

Completo

QUILLFELDT J; BOLIOLI B; DALMAZ C; RASCOVSKY S; HUANG C.H; DIAS M; FERREIRA M.B.C; SCHNEIDER F; IZQUIERDO I; MEDINA J.H; DAJAS, F.

Biochemical and behavioural effects of intraseptal microinjection of Fasciculin, an irreversible acetylcholinesterase inhibitor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.: 24, p.: 499 - 507, 1991

Palabras clave: fasciculin; acetylcholinesterase; behavior

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Brazil ; *ISSN:* 0100879X ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract: 1. We examined the effect, in rats, of an intraseptal microinjection of fasciculin (FAS), an irreversible peptide acetylcholinesterase (AChE) inhibitor, on a) AChE activity measured in septum and hippocampus, b) 3H-quinuclidinyl benzylate (3H-QNB) and 3H-oxotremorine (3H-OXO) binding to hippocampal cholinergic muscarinic receptors, c) 3H-flunitrazepam (3H-FNZ) binding to hippocampal benzodiazepine receptors as a control for QNB and OXO binding, d) acquisition and retention in three different behavioral paradigms, i.e., water-finding (in which there is concomitant habituation to the apparatus), step-down inhibitory avoidance, and shuttle avoidance. 2. AChE activity in septum decreased 2 days (-66%) and 5 days (-48%) after FAS microinjection; a slight reduction (-35%) occurred in the dorsal hippocampus on day 2 (P less than 0.05; N = 6 per group); no changes in AChE activity were observed in ventral hippocampus on day 2 or day 5. 3. No changes in 3H-QNB, 3H-OXO, or 3H-FNZ binding constants were demonstrable in

the hippocampus either 2 or 5 days after intraseptal FAS administration. 4. No changes in training or test session performance in any of the three behavioral situations were observed 2-3 days after the intraseptal microinjection of FAS. 5. The persistent inhibition of septal AChE caused by FAS microinjection into the septum is not sufficient to induce major changes either in hippocampal cholinergic muscarinic receptors, or in the learning or retention of behaviors regulated by the septum and/or hippocampus.



SCOPUS



Completo

DAJAS, F.

Cambios bioquímicos y estados depresivos. De la relación entre el cerebro y la mente. Ciencia Hoy , v.: 2, p.: 58 - 63, 1991

Palabras clave: depresión; cerebro-mente

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Argentina ; *ISSN:* 03271218 ; *Idioma/Pais:* Español/

Completo

BARBEITO, L; SICILIANO, J; DAJAS, F.

Depletion of the Ca(++)-dependent releasable pool of glutamate in striatal synaptosomes associated with dendrotoxin-induced potassium channel blockade. Journal of Neural Transmission. General Section, v.: 80, p.: 167 - 179, 1990

Palabras clave: glutamate; calcium

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 03009564 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The presynaptic actions of the potassium channel blocker Dendrotoxin (DTX) on the Ca²⁺-dependent release of endogenous glutamate (GLU) and aspartate (ASP) have been tested in synaptosome-enriched preparations from rat striatum. 24 hours after the intrastriatal administration of DTX the K⁺-evoked release of GLU and ASP from the striatal synaptosomes was decreased by 40-45%. No changes in the total synaptosomal content of the amino acids were observed. Superfusion of immobilized synaptosomes with DTX or 4-amino-pyridine resulted in a dose-dependent increase in the basal outflow of GLU and ASP. The release of GLU stimulated by DTX was Ca²⁺-dependent and was not abolished by superfusing the synaptosomes with 50 microM D-ASP. Moreover, continuous superfusion of DTX (7 microM) to synaptosomes almost completely dumped the subsequent release of GLU and ASP stimulated by 20 mM K⁺. It is concluded that blockade of presynaptic K⁺ channels by DTX leads to a massive release of the transmitter pool of GLU (and possible also ASP) from isolated nerve terminals and to a depletion of the amino acid releasable pool.



SCOPUS

Completo

DAJAS, F.

Alta tasa de suicidio en Uruguay. Consideraciones a partir de un estudio epidemiológico. Revista Médica Del Uruguay, v.: 6, p.: 203 - 215, 1990

Palabras clave: suicidio; epidemiología

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Uruguay ; *ISSN:* 03033295 ; *Idioma/Pais:* Español/

Se realizó un estudio de la importancia y la distribución del suicidio en Uruguay. La comparación con las tasas internacionales muestra que nuestro país tiene tasas muy altas de suicidio, que lo han llevado a ubicar en el primer puesto de los países no industrializados. Un análisis de la distribución del suicidio por sexo y edad muestra una preponderancia en el hombre, en la séptima y octava décadas de la vida, la utilización de métodos violentos y, en más de 50% de los casos, la aparente concomitancia de trastornos psíquicos. El intento de autoeliminación muestra, en cambio, un perfil con preponderancia en la mujer joven (segunda década) utilizándose principalmente la ingesta de medicamentos (psicofármacos) como método. La distribución en Montevideo del suicidio no se correlaciona con las grandes áreas socioeconómicas, aunque sí muestra una tasa mayor en una zona central que aproximadamente comprende desde la Ciudad Vieja hasta Pocitos y desde la costa hasta Bulevar Artigas al Norte. No se demostró en esa zona ninguna correlación con indicadores demográficos como vivienda, desocupación, Índice de alfabetización, etc. En el interior del país se demostró una correlación significativa del fenómeno suicida con el índice de urbanización. En base a estos datos se intenta una aproximación interpretativa y una definición del perfil suicida que ayude a su prevención.



Completo

ABÓ, MV; VIERA, L; SILVEIRA, R; DAJAS, F.

Effects of local inhibition of locus coeruleus acetylcholinesterase by Fasciculin in rats. *Neuroscience Letters*, v.: 98, p.: 253 - 257, 1989

Palabras clave: fasciculin; locus coeruleus

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 03043940 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The inhibition of locus coeruleus (LC) acetylcholinesterase (AChE) by Fasciculin II (FAS), a novel anticholinesterase peptide from the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*) venom, was studied in rats. FAS was stereotaxically injected (0.5 microliters of a 1 mg/ml solution) in the right LC. The left LC was taken as control. A group of rats received only saline injected with the same procedure. An inhibition of 80% of LC AChE activity was observed 24 h later. Monoamine and metabolite levels were assessed by high-performance liquid chromatography (HPLC) with electrochemical detection. A significant increase of noradrenaline (NA) levels was found in the injected side when compared with controls 24 h after injection. Neither dopamine, serotonin nor their metabolites or the NA metabolite 4-methoxyhydroxyphenylglycol showed any change after FAS injection. Atropine (30 mg/kg, i.p.) did not prevent the NA increase.



SCOPUS

Completo

BOLIOLI, B; CASTELLO, ME; JERUSALINSKY, D; RUBINSTEIN, M; MEDINA, J; DAJAS, F.

Neurochemical and behavioral correlates of unilateral striatal acetylcholinesterase inhibition by Fasciculin in rats. *Brain Research*, v.: 504, p.: 1 - 6, 1989

Palabras clave: fasciculin; acetylcholinesterase; striatal

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 00068993 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract Fasciculin 2 (FAS) an anticholinesterase peptide isolated from the venom of the Green mamba (*Dendroaspis angusticeps*) was injected into the right striatum of albino rats (1.5 micrograms total amount). The inhibition of acetylcholinesterase (AChE) activity was 86 and 60% 24 h and 7 days after FAS injection, respectively. The treatment with apomorphine (APO) (2 mg/kg s.c.) 24 h after FAS provoked a moderate circling towards the lesioned side that was reverted by atropine (30 mg/kg i.p.). The same dose of APO 7 days after FAS, provoked an inconstant contralateral circling. Neither dopamine nor serotonin nor their metabolites were significantly affected 24 h or 7 days after FAS injection. Radioligand binding assays of dopamine, muscarinic and benzodiazepine receptors only showed a decrease of the density of the muscarinic ones 7 days after FAS. These results are interpreted as showing that the changes provoked by FAS would be compensated but the system would remain in an unsteady state only demonstrable after pharmacological challenge. The chronic down-regulation of muscarinic receptors would compensate the increased cholinergic activity and would therefore block its behavioral expression.



SCOPUS

Completo

SILVEIRA, R; BARBEITO, L; DAJAS, F.

Behavioral and neurochemical effects of intraperitoneally injected dendrotoxin. *Toxicon*, v.: 26, p.: 287 - 292, 1988

Palabras clave: DENDROTOXIN; snake toxins; behavior

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* UK ; *ISSN:* 00410101 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract Intraperitoneal administration of dendrotoxin, a polypeptide isolated from *Dendroaspis angusticeps* venom, provoked in mice the appearance of a complex stereotyped behavior including biting, head nodding, 'wet-dog' shakes and rearing. Signs of autonomic hyperactivity as well as hyperreactivity to sound and touch were prominent. Neurochemical analyses of monoamines and monoamine metabolites showed no change 90 min after dendrotoxin, with a decrease in dopamine concentrations and an increase in their metabolites in the striatum starting 3 hr later. Moreover, at this time, dendrotoxin also produced a significant increase of 5-hydroxytryptamine metabolites. These data are interpreted as indicating that dendrotoxin crosses the blood-brain barrier and provokes an increase of the activity at monoaminergic terminals.



SCOPUS

Completo

SILVEIRA, R; SICILIANO, J; ABÓ, MV; VIERA, L; DAJAS, F.

Intrastriatal dendrotoxin injection: behavioral and neurochemical effects. *Toxicon*, v.: 26, p.: 1009 - 1015, 1988

Palabras clave: snake toxins; behavior; DENDROTOXIN

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* UK ; *ISSN:* 00410101 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Unilateral striatal injection of dendrotoxin (DTX), a polypeptide isolated from the venom of the snake *Dendroaspis angusticeps*, in rats provoked a complex behavioral syndrome characterized by spontaneous circling towards the contralateral side, stereotypic like chewing movements and gnawing, abnormal postures and convulsions. All these symptoms achieved their maximum on the first day, disappearing during the first week after injection. Neurochemical analyses of striatal monoamines and monoamine metabolites showed a significant increase of dopamine and serotonin metabolites 20 hr after DTX injection. A group of animals sacrificed 15 days after toxin administration showed normal levels of monoamines and their metabolites, except for homovanillic acid levels which were still significantly increased. These data indicate that monoamines are involved in the behavioral syndrome elicited by DTX and are possibly related to its excitatory effect upon brain structures in vivo.



SCOPUS

Completo

DAJAS, F.; BOLIOLI B; CASTELLÓ M.E; SILVEIRA R

Rat striatal acetylcholinesterase inhibition by Fasciculin (a polypeptide from green mamba snake venom). *Neuroscience Letters*, v.: 77, p.: 87 - 91, 1987

Palabras clave: fasciculin; snake toxins; striatal

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 03043940 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract It has been shown that Fasciculins (FAS), polypeptides isolated from the venom of the green mamba *Dendroaspis angusticeps*, provoke a powerful inhibition of peripheral acetylcholinesterase (AChE). In the present study, 0.5 microliter of increasing concentrations (10-500 micrograms/ml) of FAS were injected into the striatum of rats. Micropunches taken 2 mm around the injection site showed 90% inhibition of AChE up to 24 h after FAS injection (500 micrograms/ml). AChE activity was about 50% of controls at the 7th day without apparent cell loss. Assessment of AChE activity in the whole striatum showed no inhibition. It is postulated that, due to this potent, localized and long-lasting central nervous system AChE inhibition, FAS could become a useful tool for the study of central cholinergic pathways.



SCOPUS

Completo

BOLIOLI B; CASTELLÓ M.E; DAJAS, F.

Characteristics of inhibition of striatal acetylcholinesterase by Fasciculin, a natural polypeptide from snake venom. *Acta Physiologica Latinoamericana*, v.: 37 99, p.: 98, 1987

Palabras clave: fasciculin; acetylcholinesterase; snake toxins

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Venezuela ; *ISSN:* 00016764 ; *Idioma/Pais:* Inglés/



Sistema Nacional de Investigadores

Completo

DAJAS, F.; JR. NEUR TRANS; JR NEURAL TRANS

Urinary norepinephrine excretion in panic and phobic disorders. *Journal of Neural Transmission. General Section*, v.: 65, p.: 75 - 81, 1986

Palabras clave: noradrenaline; panic disorders

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 03009564 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract Morning urinary norepinephrine (NE) was assessed in 36 patients suffering from panic and phobic disorders according to DSM III. Urinary NE excretion was significantly higher in this group than in a normal control one. Phobic patients excreted lower levels of NE than panic ones. No significant association was found between urinary NE levels and anxiety scores according to Zung's Anxiety Status Inventory or Wittenborn Psychiatric Rating Scale. The NE increase is interpreted as reflecting a sympathetic nervous system hyperactivity in anxiety. A concomitant effect upon NE metabolism of benzodiazepine withdrawal cannot be discarded since the group of patients previously medicated showed the highest NE excretion.



SCOPUS

Completo

BARBEITO L.; FERNÁNDEZ, C.; SILVEIRA R.; DAJAS, F.

Evidences of a sympatho-adrenal dysfunction after lesion of the central noradrenergic pathways in rats. . Journal of Neural Transmission. General Section, v.: 67, p.: 205 - 215, 1986

Palabras clave: noradrenaline; sympathetic system

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 03009564 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The urinary excretion rates of noradrenaline and adrenaline--as an index of sympatho-adrenal activity--were assessed in a group of rats previously treated with the noradrenergic toxic agent DSP-4. The suppressive effects of clonidine (10 micrograms/kg) on urinary NA excretion were also evaluated. Basal noradrenaline and adrenaline excretion rates were higher in DSP-4 treated rats than in controls. Clonidine elicited a marked suppression of urinary noradrenaline excretion rates in control rats but not in those treated with DSP-4 90-120 days before. Endogenous catecholamine level determinations, 120 days after DSP-4 administration, evidenced, on the one hand, an almost complete depletion of noradrenaline levels in spinal cord, cerebral cortex, and hippocampus. On the other hand, a significant increase of noradrenaline in the kidney and of adrenaline in the adrenal gland was found. These results are interpreted as indicating that the lesion of central noradrenergic pathways induces a sympatho-adrenal hyperactivity as well as an impaired response to alpha-2 adrenergic receptor agonists.



SCOPUS

Completo

SILVEIRA R.; JONSSON G; DAJAS, F.

Effects of the snake venom neurotoxin Dendrotoxin on central monoaminergic transmitter mechanisms in the mouse. Acta Physiologica Scandinavica, v.: 542, p.: 215, 1985

Palabras clave: snake venoms; DENDROTOXIN; moonoamines

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Sweden ; *ISSN:* 00016772 ; *Idioma/Pais:* Inglés/



SCOPUS

Completo

REY TOSAR J; DAJAS, F.

Algunos aspectos epidemiológicos de la depresión en nuestro ambiente. Revista de Psiquiatría del Uruguay, v.: 50, p.: 123 - 138, 1985

Palabras clave: depresión; epidemiología

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Uruguay ; *ISSN:* 07972946 ; *Idioma/Pais:* Español/



Completo

AM JR PSYCHIAT; LISTA A; SILVEIRA R.; DAJAS, F.

Resting urinary catecholamine excretion in schizophrenics: methodology and interpretation of results. Biological Psychiatry, v.: 19, p.: 1419 - 1425, 1984

Palabras clave: schizophrenia; noradrenaline

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 00063223 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract Plasma and urinary catecholamines were measured in a group of schizophrenics and in normal subjects by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. A brief procedure for urine sampling performed under standardized environmental and physical conditions was used. Plasma levels and urinary excretion rates of noradrenaline were significantly higher in schizophrenics than in a control population. When plotted for linear regression analysis, both plasma and urinary noradrenaline values were positively correlated ($r = 0.75$, p less than 0.05). Results reported suggest that urinary catecholamine measurement could be used for a reliable assessment of sympatho-adrenal function in schizophrenia.



SCOPUS

Completo

DAJAS, F.; LISTA A.; BARBEITO L.

High urinary norepinephrine excretion in major depressive disorders: effects of a new type of MAO inhibitor (Moclobemide, RO II-1163). Acta Psychiatrica Scandinavica, v.: 70, p.: 432 - 437, 1984

Palabras clave: noradrenaline; depression; MAOI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Sweden ; *ISSN:* 0001690X ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The urinary excretion rates of norepinephrine were assayed in 26 patients diagnosed as major depressive disorders (primary, unipolar), before and after 14 days of treatment with the monoamine oxidase inhibitor Moclobemide (Ro 11-1163). A standardized 1-h urine collection procedure was used and norepinephrine was assayed by liquid chromatography with electrochemical detection. Norepinephrine was found significantly increased in depressed patients when compared with a control population. The psychotic patients showed the highest excretion rates although they were not significantly different from the endogenous (non-psychotic) group. Urinary norepinephrine output significantly decreased after 14 days of treatment with Moclobemide. This decrease was also marked in those patients that did not show any therapeutic effect. A clear antidepressant effect, shown by a significant decrease of the Hamilton Scale scores for depression, was apparent as early as the 7th day. Increased norepinephrine in melancholic patients was taken as a presumptive indication of altered sympathetic activity.



Completo

BARBEITO L.; LISTA A.; DAJAS, F.; SILVEIRA R

Valoración de la función noradrenérgica periférica en pacientes esquizofrénicos. . Revista de Psiquiatría del Uruguay, v.: 49, p.: 41 - 51, 1984

Palabras clave: noradrenalina; esquizofrenia

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Uruguay ; *ISSN:* 07972946 ; *Idioma/Pais:* Español/



Completo

DAJAS, F.; BARBEITO L.; MARTÍNEZ-PESQUERA G.; LISTA A.

Plasma noradrenaline and clinical psychopathology in schizophrenia. A correlation analysis. . Neuropsychobiology, v.: 10, p.: 70 - 74, 1983

Palabras clave: schizophrenia; noradrenaline

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Switzerland ; *ISSN:* 0302282X ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract Plasma noradrenaline was assayed in schizophrenics selected according to research diagnostic criteria. Clinical symptomatology was simultaneously rated according to the comprehensive psychopathological rating scale. Global psychopathology, positive (delusional, hallucinatory), negative (autistic), paranoid and hallucinatory symptomatology were separately rated. Noradrenaline was significantly higher in schizophrenics than in a normal control group. A correlation analysis was applied to both psychopathology and plasmatic noradrenaline levels. Noradrenaline was significantly correlated (p less than 0.05 to p less than 0.02) with global psychopathology, positive symptoms and paranoid symptomatology. No correlation was demonstrated between plasma noradrenaline and negative and hallucinatory symptomatology. Plasma noradrenaline is proposed to be related to a high level of sympathetic general activity in schizophrenics, specially associated with paranoid symptomatology.



Completo

DAJAS, F.; GAZTELU J.M.; RODRÍGUEZ C.; MACADAR O.; GARCÍA AUSTT E

Effects of intraventricular curaremimetics on hippocampal electrical activity. . Experimental Neurology, v.: 79, p.: 160 - 167, 1983

Palabras clave: hippocampus; snake toxins; curare

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 00144886 ; *DOI:* 10.1016 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The effects on the hippocampal electroencephalogram (EEG) of intraventricular injections of the nicotinic ligand alpha-Naja naja toxin, and of d-tubocurarine, were studied in rats immobilized with gallamine or anesthetized with urethane. The EEG recordings were taped and processed off-line to calculate power spectra, autocorrelation functions, and averages. In addition, the times at which spike-and-wave complexes appeared were identified and autocorrelation histograms and cross correlations (with the EEG) were made. Naja toxin and d-tubocurarine provoked a 3.5- to 5-Hz theta rhythm in both hippocampi. Higher doses elicited rhythmic epileptic spike and wave complexes which appeared at

a preferred phase of theta rhythm. Atropine and medial septal lesions blocked the rhythm and disrupted the rhythmicity of epileptiform activity. We conclude that different neural subsystems sustain the theta rhythm and epileptiform spikes, and discuss the possible mechanisms involved.



SCOPUS



Completo

RODRIGUEZ D; SILVEIRA R; AM JR PSYCHIAT; DAJAS, F.

Fasciculín, a powerful anticholinesterase polypeptide from *Dendroaspis angusticeps* venom. *Neurochemistry International*, v.: 5, p.: 267 - 274, 1983

Palabras clave: fasciculín; acetilcolinesterase; snake venoms

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* USA ; *ISSN:* 01970186 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract A powerful inhibition of mammalian acetylcholinesterase was detected in the venom of the snake *Dendroaspis angusticeps* (green mamba). The substances responsible for such inhibition were isolated and purified by gel filtration on Sephadex G-50 and ion exchange chromatography on Bio-Rex 70 and SP Sephadex C-25. These substances were polypeptides and were named, fasciculins. Upon intraperitoneal injection into mice fasciculins elicited severe, generalized, long-lasting muscle fasciculations with complete clinical recovery. In vitro preincubation with fasciculins at concentrations of 0.01 μ g ml⁻¹ inhibited brain and muscle acetylcholinesterases up to 80%. Histochemical assay for acetylcholinesterase showed an almost complete disappearance of the black-brown precipitate at the neuromuscular end-plate after in vitro incubation with fasciculins. Fasciculins represent a new type of acetylcholinesterase inhibitors provoking muscle fasciculations through a powerful inhibition of enzyme activity at the neuromuscular end-plate, interfering with the normal degradative activity of the acetylcholine molecule. Fasciculins are also powerful inhibitors of brain acetylcholinesterases.



SCOPUS

Completo

DAJAS, F.; MARTÍNEZ G; AM JR PSYCHIAT

Experiencia clínica con una nueva escala de evaluación psicopatológica (CPRS). . *Psychopathology*, v.: 2, p.: 51 - 58, 1982

Palabras clave: psicopatología; escalas

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* España ; *ISSN:* 02544962 ; *Idioma/Pais:* Español/

Completo

RODRIGUEZ-ITHURRALDE D; SIVEIRA R; DAJAS, F.

Gel chromatography and anticholinesterase activity of *Dendroaspis angusticeps* venom. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.: 14, p.: 394, 1981

Palabras clave: snake venoms; acetilcolinesterase

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Brazil ; *ISSN:* 0100879X ; *Idioma/Pais:* Inglés/



SCOPUS



Sistema Nacional de Investigadores

Completo

DAJAS, F.; ECHAGUE A; SIVEIRA R

Microdensitometry of acetylcholinesterase in subfields of the hippocampal pyramidal cell layer and fascia dentata. . *Acta Anatomica*, v.: 103, p.: 344 - 349, 1979

Palabras clave: hippocampus; acetilcolinesterase

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Switzerland ; *ISSN:* 00015180 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract A quantitative acetylcholinesterase enzyme-histochemical study was performed with microdensitometric methods in the hippocampus of the rat in order to correlate this enzymatic activity with the different zones of the hippocampal pyramidal layer. Higher values of acetylcholinesterase activity were found in the CA3 pyramidal zone. CA1 and CA4 showed the same activity, while the stratum oriens at CA3 showed the highest values among the hippocampal layers studied. The results were correlated with differences in septal afferences.



SCOPUS

Completo

DAJAS, F.; RODRIGUEZ D; CIBILS D.; SILVEIRA R; VERCELLI J.; ARIAS LP

Enzyme histochemistry of rat hippocampus during experimental status epilepticus. *Epilepsia*, v.: 19, p.: 505 - 512, 1978

Palabras clave: epilepsia; histochemistry; status epilepticus

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* EEUU ; *ISSN:* 00139580 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract EEG registered hippocampal status epilepticus (HSE) was provoked in 41 adult albino rats by intraseptal injection of ouabain, and the hippocampus was studied from 1 1/2 to 24 hr with the enzyme histochemical tests for succinic dehydrogenase (SDH), lactic dehydrogenase (LDH), thiaminopyrophosphatase (TPPase), acid phosphatase (AcPase), Mg²⁺ adenosine triphosphatase (Mg²⁺+ATPase), and with general and neurohistological stains. In a first group of animals (1 1/2 to 10 hr of HSE), a stage of general increase in enzymatic activity was detected in the pyramidal neurons (SDH, LDH, AcPase, and TPPase). Mg²⁺ ATPase showed a marked increase in astrocytes. In a second group (more than 10 hr of HSE), SDH was found decreased in the dendritic fields. LDH activity persisted in neuronal bodies, and AcPase and TPPase showed diffuse activity in the cytoplasm of some pyramidal neurons. In a third group (more than 18 hr of HSE), SDH activity was low. No AcPase granules were observed in some pyramidal neurons and TPPase was negative in some areas of pyramidal layer. Mg²⁺ ATPase reaction showed scarce and retracted astroglial processes. These changes were coincident with 'cellular ghosts' observed with hematoxylin-eosin techniques of the same samples in the pyramidal field and were interpreted as cellular death, attributed to relative anoxia following neuronal discharge.



SCOPUS

Sistema Nacional de Investigadores

Completo

VERCELLI R.; SILVEIRA R.; DAJAS, F.; RODRIGUEZ D

Enzyme histochemistry of rat interfascicular oligodendroglia with special reference to 5 Nucleotidase. . *Acta Anatomica*, v.: 96, p.: 534 - 546, 1976

Palabras clave: histochemistry; glia

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Switzerland ; *ISSN:* 00015180 ; *Idioma/Pais:* Inglés/

Abstract The interfascicular oligodendroglia of the rat striatum nucleus is studied in control animals and under experimentally induced brain edemas. Enzyme histochemical studies were performed. Normal oligodendrocytes show two different enzymatic distributions. While Mg²⁺-ATPase, TPPase, TPPase, adenylate cyclase and SDH are shown to be situated at the cell bodies and some proximal processes, 5'-nucleotidase reaction is seen at the cell fine distal processes. In spite of its strong activity in oligodendroglial endings the latter enzyme is not seen at the myelin sheath. This sheath and the interfascicular cells being intimately related, 5'-nucleotidase appears to be important not only during myelination, as almost all authors emphasize, but also in the adult myelin metabolism. Experimental brain edema shows some changes in the interfascicular oligodendroglia enzymatic activities for 5'-nucleotidase, Mg²⁺-ATPase and adenylate cyclase. A progressive disappearance of the former enzyme is observed. These features and those of derived from local ionic alterations may be concerned with the special susceptibility of white matter for some types of brain swellings.



SCOPUS

Artículos aceptados

Libros

Libro publicado , Texto integral

DAJAS, F.; TIPTON KE

Neurotoxins in Neurobiology: their actions and applications. 1994. *Número de volúmenes:* 1, *Nro. de páginas:* 196,

Editorial: Ellis Horwood Limited , Chichester

Palabras clave: neurotoxinas

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel; *ISSN/ISBN:* 013614991X;

Capitulos de Libro

Capítulo de libro publicado

F. BLASINA; C. ECHEVERRY; F. ARREDONDO; MARTÍNEZ M.; DÍAZ M.; F. RIVERA; JA CARRIQUIRY; DAJAS, F.

Flavones and flavonols in brain and disease: facts and pitfalls , 2014

Libro: Bioactive Nutraceuticals and Food Supplements in Neurological and Brain Disease. v.: 1, p.: 1 - 8,

Editorial: Watson

Palabras clave: flavons; flavonoides; neuroprotección

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias / Neuroquímica

Medio de divulgación: Papel; *En prensa:* Si

Abstract Flavones and flavonols are molecules present in most plants that are an important component of some human diets. Epidemiological evidence shows the beneficial effects of these molecules in cardiovascular and neuropathological diseases. Experimental evidence in vitro and in vivo has confirmed the neuroprotective effects in neurons in culture against oxidative insults and in models of focal ischemia and experimental Parkinsonism. Nevertheless, the active concentration range in vitro is very narrow, and effects on brain pathology have been shown mostly after chronic administration. Although the preventive effects of flavones and flavonols in brain pathology could be considered mostly substantiated, the positive neuroprotective activity after acute administration still deserves more research.

Capítulo de libro publicado

F. RIVERA; TEJERA; DAJAS, F.

Potencial preventivo de plantas medicinales en la patología cerebral y el envejecimiento: el caso de achyrocline satureioides y sus flavonoides , 2013

Libro: Neuroprotección en enfermedades Neuro y Heredo degenerativas. v.: 1, p.: 35 - 57,

Editorial: La Habana

Palabras clave: Neurociencias; Achyrocline satureioides

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel;

Capítulo de libro publicado

DAJAS, F.; ABIN CARRIQUIRY, JA; ARREDONDO F.; BLASINA, F; DIAZ M; ECHEVERRY, C; RIVERA, F; VAAMONDE, L.

The neuroprotective capacity of Achyrocline satureioides (Lam) D.C. and its flavonoids. Mechanisms of action , 2010

Libro: HERBAL MEDICINES FOR HUMAN HEALTH. Development and Evaluation of Plant- derived medicines. v.: 1,

Organizadores: G. Bagetta, M.T. Corasaniti , M. Cosentino, S. Sakurada

Editorial: Taylor and Francis , Londres

Palabras clave: plantas medicinales; neuroprotección; Achyrocline satureioides

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel; *En prensa:* Si

Capítulo de libro publicado

DAJAS, F.; RIVERA F.

Herbal medicines in the developing world: South America. , 2010

Libro: HERBAL MEDICINES FOR HUMAN HEALTH. Development and Evaluation of Plant- derived medicines. v.: 1,

Organizadores: G. Bagetta, M.T. Corasaniti , M. Cosentino, S. Sakurada.

Editorial: Taylor and Francis , Londres

Palabras clave: plantas medicinales

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel; *En prensa:* Si

Capítulo de libro publicado

INESTROSA N; ALVAREZ A; GARRIDO J; CALDERÓN F; BRONFMAN F; DAJAS, F.; GENTRY M; BHUPENDRA D

Acetylcholinesterase promotes Alzheimer beta-Amyloid Fibril formation , 1997

Libro: Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics.. p.: 501 - 510, Inglaterra

Editorial: J. Wiley & Sons

Palabras clave: demencia; acetylcholinesterase

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel; *Idioma/Pais:* Inglés/Inglaterra;

Capítulo de libro publicado

DAJAS, F.; SILVEIRA, R

Neurotoxins in neurobiology:an overview , 1994

Libro: Neurotoxins in Neurobiology, their actions and applications. p.: 3 - 26, Inglaterra

Organizadores: K. Tipton and F. Dajas

Editorial: Ellis Horwood , Chichester

Palabras clave: toxins; snake toxins

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel; *Idioma/Pais:* Inglés/Inglaterra;

Capítulo de libro publicado

DAJAS, F.

Fasciculin as a tool to study central nervous system acetylcholinesterase , 1994

Libro: Neurotoxins in Neurobiology their actions and applications. p.: 71 - 88, Inglaterra

Editorial: Ellis Howood

Palabras clave: acetylcholinesterase; fasciculin

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Otros; *Idioma/Pais:* Inglés/Inglaterra;

Capítulo de libro publicado

DAJAS, F.; CERVEÑANSKY, C; SILVEIRA, R

Neuropharmacology of Fasciculin, a potent anticholinesterase polypeptide , 1993

Libro: Methods in Neuroscience. v.: 8, p.: 258 - 270, Estados Unidos

Organizadores: M. Conn

Editorial: New York: Academic Press

Palabras clave: fasciculin; snake toxins

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel; *Idioma/Pais:* Inglés/Estados Unidos;

Capítulo de libro publicado

DAJAS, F.; JR NEURAL TRANS; HARVEY A.,; KARLSSON E.

Fasciculins, anticholinesterase toxins from mamba venoms: biochemistry and pharmacology , 1991

Libro: International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. p.: 303 - 321, Inglaterra

Editorial: Pergamon Press

Palabras clave: snake toxins; fasciculin

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Otros; *Idioma/Pais:* Inglés/Inglaterra;

Capítulo de libro publicado

DAJAS, F.; CERVEÑANSKY, C; SILVEIRA, R; BARBEITO, L

Fasciculins: some aspects of their central nervous system anticholinesterase activity , 1988

Libro: Neurotoxins as tools in Neurochemistry. p.: 241 - 251, Estados Unidos

Organizadores: O. Dolly

Editorial: Ellis Horwood Ltd Int Publishers in Science and Technology

Palabras clave: acetylcholinesterase; fasciculin

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel; *Idioma/Pais:* Inglés/Estados Unidos;

Texto en periódicos

Periodicos

DAJAS, F.

Exéperitos uruguayos descubren que un compuesto natural extraído de leguminosas enlentece en ratas síntomas del Mal de Parkinson , BUSQUEDA(Ambiente/Ciencia y Técnica) , v: , p: 3232 , 2006

Periodicos

DAJAS, F.

Científicos uruguayos crean una crema de extracto de marcela que combate el envejecimiento de la piel , BUSQUEDA , v: , p: , 2003

Periodicos

DAJAS, F.

Uruguayos descubren atributo de la aspirina , El Observador , v: , p: 22 , 2001

Periodicos

DAJAS, F.

Las políticas científico-tecnológicas hacen a las prioridades del estado , La República , v: , p: 1313 , 1999

Medio de divulgación: Papel;

Revista

DAJAS, F.; BAILADOR PILAR

El déficit atencional en la escuela , Postdata , v: , p: 6668 , 1998

Revista

DAJAS, F.; WONNACOTT S

Neurotoxins: nature's untapped bounty , TIPS , v: 15 , p: 13 , 1994

Revista

DAJAS, F.

Cambios bioquímicos y estados depresivos , Ciencia Hoy , v: 2 , p: 5864 , 1991

Producción técnica

Productos

Otro , Fármacos y similares

DAJAS, F.; L. VAAMONDE; FERNANADA BLASINA; A TEDESCO

Nanosomal preparation of the complex formed by quercetin (or another flavonol, flavone or a derivative thereof) and 2-hydroxypropyl-cyclodextrin for intravenous use in cerebral pathological conditions , Aplicación patente internacional (EEUU) , 2015

Aplicación: NO

Patente ó Registro

Patente de invención

14/433,734 , nanosomal quercetin

Fechas: *Deposito:* 06/04/2015; *Examen:* 00/00/0000; *Concesión:* 00/00/0000

Patente nacional: NO

Palabras clave: quercetina; asfisia perinatal; neuroproteccion

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Internet; Disponibilidad: Restricta; Ciudad: /Estados Unidos

Aplicación de Patente en EEUU de la postulación PCT del mismo nombre. ABSTRACT The invention involves the preparation of cholesterol lecithin nanosomes, without propylene glycol, from the complex formed by quercetin (or another flavonol or flavone or a derivative thereof) and 2-hydroxypropyl-cyclodextrin, by means of a process that allows the safe, effective intravenous use thereof in the treatment of cerebral pathological conditions in adults and newborns. The preparation is safe, stabilizes the altered haemodynamic parameters in severe neonatal hypoxia in newborn pigs and is effective in protecting cerebral function in experimental Parkinson's disease models and in newborn pigs subject to hypoxia.

Otro , Fármacos y similares

DAJAS, F.; F. BLASINA; TEDESCO A.; DÍAZ M.; L. VAAMONDE

Preparación nanosomal del complejo formado por quercetina (u otro flavonol, flavona o un derivado de los mismos) y la hydroxipropil-beta-ciclodextrina para uso intravenoso en patología cerebral , APLICACION DE PATENTE INTERNACIONAL PCT , 2013

Aplicación: NO

Patente ó Registro

Patente de invención

PCT/IB2013/05906 , Preparación nanosomal de quercetina

Fechas: Deposito: 02/10/2013; Examen: 00/00/0000; Concesión: 00/00/0000

Patente nacional: NO

Palabras clave: flavonoides; quercetina; asfixia neonatal

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias / Neuroquímica

Medio de divulgación: Papel; Disponibilidad: Irrestricta; Ciudad: /Suiza

Registro PCT de Patente. NUMERO PCT/IB2013/059067 FECHA:2 OCTUBRE 2013 INTERNATIONAL BUREAU OF THE WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION 1.- RESUMEN La invención consiste en la preparación de nanosomas de lecitina colesterol, sin propilenglicol, del complejo formado por quercetina (u otro flavonol o flavona o un derivado de los mismos) y la 2-hydroxipropil-β-ciclodextrina, por un proceso que permite su utilización intravenosa segura y eficaz en el tratamiento de la patología cerebral del adulto y el niño recién nacido. La preparación es segura, estabilizando los parámetros hemodinámicos alterados en la hipoxia severa neonatal en cerdos recién nacidos y es eficaz en proteger la función cerebral en modelos de Enfermedad de Parkinson experimental y en cerdos recién nacidos sometidos a hipoxia.

Otro , Fármacos y similares

DAJAS, F.; BLASINA; TEDESCO; VAAMONDE; DIAZ

Preparation method of quercetin-(2-hydroxypropyl)-beta-cyclodextrin nanosomal complex for brain protection by intravenous administration , Postulación de patente provisional en EEUU N° 76808 , 2012

Aplicación: NO

Institución financiadora: FAICE (Fundación de Apoyo al Instituto Clemente Estable)

Patente ó Registro

Patente de invención

76808 , Protector cerebral

Fechas: Deposito: 04/10/2012; Examen: 00/00/0000; Concesión: 00/00/0000

Patente nacional: NO

Palabras clave: neuroprotector

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Otros; Disponibilidad: Restricta; Ciudad: /Estados Unidos

Patente Provisional en EEUU de la invención de los nanosomas de quercetina para aplicación intravenosa en la asfixia perinatal. A su vencimiento, se agrega a esta provisional a continuación el registro PCT y el registro en EEUU

Otro , Fármacos y similares

DAJAS, F.; HEINZEN, H

Utilization of Achyrocline saturoides ("Marcela") extracts and liposomal preparations of natural and semi-synthetic flavonoids for the prevention and treatment of the consequences of stroke and neurological diseases. , Patent Application N° 20030055103 , 2003

Aplicación: NO

Institución financiadora: IPICS,URUFARMA SA, IIBCE,FAC QUIMICA

Palabras clave: Achyrocline saturoioides; neuroprotection

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Disponibilidad: Irrestricada; *Ciudad:* /Estados Unidos

"Marcela"(Achyrocline sp.) is a native medicinal herb widely utilized in regions of South America for the treatment of digestive ailments, as an anti-inflammatory preparation and for cognitive deficits of the elderly. As part of a research program looking for neuroactive compounds in the South American flora, researchers at the Clemente Estable Institute in Montevideo, in conjunction with researchers in Fac of Chemistry have collected experimental results showing a neuroprotective activity of marcela (Achyrocline saturoioides) extracts. This research also demonstrated that marcela has a marked antioxidant and cytoprotective capacity that is even stronger than Gingko biloba, a well known natural extract. The healthy profile of marcela is associated with a unique flavonoid content of the extracts. In this phenol fraction several independent flavonoids act synergistically at an antioxidant and cytoprotective level, stimulating several cellular survival targets of the apoptotic death process .

Otro , Fármacos y similares

DAJAS, F.; HEIZEN, H

Nuevo extracto natural para la elaboración de preparaciones cosméticas , Acta N° 27.799 (Mayo 8, 2003 , 2003

Aplicación: SI , Crema cosmética Actenz

Institución financiadora: Lab. Greenlab, IPICS, IIBCE

Palabras clave: cosmética; plantas medicinales

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Disponibilidad: Restricada; *Ciudad:* /Uruguay

Se trata de una postulación de patente en Uruguay, que aún no ha sido concedida. Our research demonstrated that marcela has a marked antioxidant and cytoprotective capacity that is even stronger than Gingko biloba, a well known natural extract. This profile of marcela has shown to be particularly useful for the skin where it shows a high scavenger activity. The latter, together with its cytoprotective (antiapoptotic) potency, makes marcela a most appropriated natural compound to be used for prevention of skin ageing, where oxidative stress plays a critical role. This was experimentally confirmed in the rabbit skin where a crème preparation containing marcela extracts showed a significant anti-scavenger activity without any sign of toxicity.

Otro , Fármacos y similares

DAJAS, F.; J. MEDINA; SILVEIRA R; B. CASSELS

Flavonoid and biflavonoid derivatives, their pharmaceutical compositions, their anxiolytic activity , International Application Number: PCT/GB94 / 01803. , 1998

Aplicación: NO

Institución financiadora: Universidad de Strathclyde, Glasgow, Escocia.

Patente ó Registro

Patente de invención

5.756.538; , Flavonoids and biflavonoids

Fechas: *Deposito:* 26/05/1998; *Examen:* 00/00/0000; *Concesión:* 00/00/0000

Patente nacional: NO

Palabras clave: sedatives; flavones

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Internet; *Disponibilidad:* Restricada; *Ciudad:* /Estados Unidos

Esta patente protege el descubrimiento de la acción sedativa de flavonas presentes en plantas medicinales, luego del trabajo conjunto del Dpto. de Neuroquímica del IIBCE en Montevideo, el Depto de Histología de la UBA en Buenos Aires y el Depto de Química de la Fac. de Ciencias de la Universidad de Chile. Todo el proceso de la propiedad intelectual fue llevado adelante por la Universidad de Strathclyde, en Escocia. Si bien se licenció a una farmacéutica de EEUU, nunca ha tenido aplicación ni registro clínico ni ha generado beneficios.

Evaluaciones

Evaluación de Proyectos

2014

Institución financiadora: CONACYT (PARAGUAY)

Cantidad: Menos de 5

CONACYT (PARAGUAY)

Evaluación de Proyectos

2012 / 2015

Institución financiadora: PROGRAMA FONDECYT (CONICYT CHILE)

Cantidad: De 5 a 20

PROGRAMA FONDECYT (CONICYT CHILE)

Evaluación de Proyectos

2010

Institución financiadora: TWAS (Academia de Ciencias del Tercer Mundo)

Cantidad: De 5 a 20

TWAS (Academia de Ciencias del Tercer Mundo) , Italia

Evaluación de Proyectos

2009 / 2011

Institución financiadora: ANII

Cantidad: De 5 a 20

ANII , Uruguay

Evaluación de Proyectos

2006 / 2009

Institución financiadora: UMSA DIPGIS (Universidad Mayor de San Andrés)

Cantidad: De 5 a 20

UMSA DIPGIS (Universidad Mayor de San Andrés) , Bolivia

Evaluación de Proyectos

2003 / 2014

Institución financiadora: FONCYT (Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica), ARGENTINA

Cantidad: De 5 a 20

FONCYT (Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica), ARGENTINA , Argentina

Evaluación de Proyectos

2002 / 2014

Institución financiadora: Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (Argentina)

Cantidad: De 5 a 20

Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (Argentina) , Argentina

Evaluador regular (anual) de Proyectos presentados a la Agencia argentina de Promoción Científica y tecnológica del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva

Evaluación de Proyectos

2002 / 2015

Institución financiadora: IFS (International Foundation for Science)

Cantidad: Mas de 20

Suecia

Miembro permanente del Comité Científico Asesor de la IFS (International Foundation for Science) con reuniones anuales para evaluar unos 80 proyectos

Evaluación de Proyectos

1996 / 2009

Institución financiadora: Fondo Clemente Estable

Cantidad: Mas de 20

Fondo Clemente Estable , Uruguay

Miembro del Primer Consejo del Fondo Clemente Estable

Evaluación de Publicaciones

2014 / 2015

Nombre: Journal of Pharma and Pharmaceutical Sciences,

Cantidad: Menos de 5

Evaluación de Publicaciones

2013

Nombre: Evidence based complementary and altyernative medicine,

Cantidad: Menos de 5

Evaluación de Publicaciones

2012

Nombre: Behavioral and Brain Function,

Cantidad: Menos de 5

Evaluación de Publicaciones

2010 / 2010

Nombre: BMC Neuroscience,

Cantidad: Menos de 5

Evaluación de Publicaciones

2000 / 2014

Nombre: Journal of Neurochemistry,

Cantidad: De 5 a 20

Evaluación de Publicaciones

1999 / 2014

Nombre: Journal of Ethnopharmacology,

Cantidad: De 5 a 20

Revisor regular de artículos neurobiológicos del Jr. of Ethnopharmacology

Evaluación de Publicaciones

1998 / 2015

Nombre: Revista de Psiquiatría del Uruguay,

Cantidad: Mas de 20

ex- Editor de la Revista

Evaluación de Publicaciones

1991 / 2010

Nombre: Toxicon,

Cantidad: Mas de 20

Evaluación de Convocatorias Concursables

2008 / 2009

Nombre: Sistema nacional de Investigadores,

Cantidad: Mas de 20

ANII , Uruguay

Miembro de la Comisión Técnica de Salud

Evaluación de Convocatorias Concursables

2001 / 2015

Nombre: IFS (Convocatoria anual),

Cantidad: Mas de 20

International Foundation for Science (IFS) , Suecia

Miembro permanente de SAC (Scientific Advisory Committee) en Productos Naturales, lo que supone la evaluación de unos 24 Proyectos por año, en dos reuniones anuales, participando en el Comité que evalúa en conjunto más de 200 proyectos anualmente

Evaluación de Convocatorias Concursables

1997 / 1998

Nombre: Fondo Clemente Estable,

Cantidad: Mas de 20

Ministerio de Educación y Cultura , Uruguay

Miembro de la primera Comisión del Fondo C. Estable

Formación de RRHH

Tutorías concluidas

Posgrado

Tesis de doctorado

Modulación del estado redox celular por parte de los flavonoides como posible mecanismo general de neuroprotección , 2016

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Florencia Arredondo

Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Uruguay , PEDECIBA

Palabras clave: quercetina; Nrf2

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

Medio de divulgación: Papel, País/Idioma: Uruguay/Español

Tesis de doctorado

Acción neuroprotectora de quercetina en la hipoxia neonatal , 2016

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Fernanda Bivasina

Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Uruguay , PEDECIBA

Palabras clave: asfixia perinatal; nanosomas

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

Medio de divulgación: Papel, País/Idioma: Uruguay/Español

Tesis de doctorado

Flavonas y protección neuronal. Relación entre la estructura molecular y mecanismos implicados en la supervivencia neuronal frente a un daño oxidativo. , 2015

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Carolina Echeverry

Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Uruguay , PEDECIBA

Palabras clave: flavonoides; neuroprotección

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

Medio de divulgación: Otros, País/Idioma: Uruguay/Español

Tesis de maestría

Mecanismos de protección por quercetina en un modelo de parkinson experimental , 2014

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Marcela Díaz

PEDECIBA

Palabras clave: parkinson experimental; neuroprotección; flavonoides

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Otros, País/Idioma: Uruguay/Español

Tesis de maestría

Desarrollo biotecnológico de un preparado Lipo-nanosomal de Quercetina: Caracterización fisicoquímica y tolerancia hemodinámica ante la hipoxia severa en cerdos recién nacidos , 2014

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Lucia Vaamonde

PEDECIBA

Palabras clave: quercetina; nanosomas; asfixia neonatal

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias / Neuroquímica

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Tesis de maestría

El rol del derivado 3 Br de citisina en la inducción de actividad motora en el sistema mesolímbico en la rata. , 2010

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Jessike Urbanavicius

Universidad de la República , Uruguay , PEDECIBA

Palabras clave: RECEPTOR NICOTÍNICO

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Otros, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Tesis de doctorado

Neuroproteccion por flavonoides en la isquemia focal en ratas , 2005

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Felicia Rivera

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

Palabras clave: neuroproteccion; estrés oxidativo

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Tesis de maestría

Estudios de los mecanismos de muerte celular inducida por peróxido de hidrógeno , 2003

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Laura Lafon

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

Palabras clave: neuroproteccion; estrés oxidativo

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Tesis de maestría

Capacidad antioxidante de vinos tintos uruguayos. , 2001

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Carolina Echeverry

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Maestría en Biotecnología

Palabras clave: vinos; capacidad antioxidante

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Otros, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Tesis de doctorado

Acción neurobiológica de inhibidores sintéticos de la MAO , 1996

Tipo de orientación: Cotutor o Asesor

Nombre del orientado: Miguel Reyes

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

Palabras clave: neurociencia; neuroquímica

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Tesis de maestría

La fasciculina en el desarrollo de la rata , 1993

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Fernanada Blasina

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

Palabras clave: fasciculina; desarrollo

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Tesis de maestría

Aspectos comportamentales y bioquímicos de la inhibición de la acetilcolinesterasa de la sustancia nigra , 1992

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Maria E. Castello

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

Palabras clave: ganglios basales; catalepsia; fasciculina

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Tesis de maestría

Desarrollo perinatal de la inervación noradrenérgica del útero de rata , 1992

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Monica Brauer

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

Palabras clave: desarrollo; noradrenalina

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Tesis de maestría

La inhibición de la acetilcolinesterasa estriatal por fasciculina , 1992

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Liliana Vera

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

Palabras clave: fasciculina; ganglios basales

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Tesis de maestría

Rol de la acetilcolinesterasa en el metabolismo noradrenergico del locus coeruleus , 1990

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Victoria Abo

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

Palabras clave: noradrenalina; acetilcolinesterasa

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel, *País/Idioma:* Uruguay/Inglés

Otras

Iniciación a la investigación

Utilización de rotenona como modelo de Enfermedad de parkinson experimental , 2013

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Camila Mouhape

MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable» , Uruguay

Palabras clave: parkinson experimental

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel, *País/Idioma:* Uruguay/Español

Iniciación a la investigación

Efectos protectores de una fracción neutra de Achyrocline satureioides , 2013

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Vicente Ruiz

MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable» , Uruguay

Palabras clave: plantas medicinales

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Medio de divulgación: Papel, *País/Idioma:* Uruguay/Español

Otros datos relevantes

Premios y títulos

1983 1983 Premio Nordisk, (Latin American Insulin Grant) (de la Fundación NORDISK, Copenague). Otorgado por la Asociación Latinoamericana de Diabetes. (Internacional) Fundación NORDISK, Copenague

1984 Premio Claude Bernard de la Embajada de Francia en Uruguay (Nacional) Asociación Médica Franco-Uruguaya.

1985 Premio C. Weizman de la Asociación Weizman para el Progreso de la Ciencia (Nacional) Sociedad de Psiquiatría Biológica

1986 Segundo Premio del Gran Premio Nacional de Medicina (Nacional) Academia Nacional de Medicina.

1994 Premio Sociedad de Psiquiatría del Uruguay (Nacional) Sociedad de Psiquiatría del Uruguay

Premio al Trabajo sobre Estudio transcultural de la psicobiología dle suicidio y la depresión.

2003 Premio Laboratorio Glaxo (Nacional) Sindicato Medico del Uruguay.

2005 Work on knowledge sharing for local development in the South (Internacional) TWAS (Third World Academy of Sciences)

Conferencia seleccionada luego de un llamado internacional de TWAS para participar de un Simposio sobre el desarrollo de políticas de ciencia en el Sur.

2009 CATEDRA UNESCO : Productos naturales neuroactivos (Internacional) UNESCO

Reconocimiento al Depto. de Neuroquímica como Catedra UNESCO:Productos naturales neuroactivos, en colaboración con el Depto. de Biología de la Universidad Mayor de San Marcos, en Lima, el Depto de Química de la Universidad Mayor de San Andrés, La Paz , CEBIMAR de La Havana y Depto de Farmacología de la Universidad de Santa Catalina, Florianópolis, Brasil. Reconocimiento otorgado por la Sección de Educación de UNESCO en París.

2009 Sistema Nacional de Investigadores (Nacional) Investigador Nivel III

Subsidio personal otorgado por la Agencia nacional de Investigación e Innovación (ANII)

2013 Incubator award (Internacional) Bill Gates Foundation, USAID. Gob Canada,Gob Noruega

The Saving Lives at Birth partners - USAID, the Government of Norway, the Bill & Melinda Gates Foundation, Grand Challenges Canada, and DFID made this nominación. Incubator Awards support the further development and articulation of promising and innovative ideas. The awarded application was selected based on its promising potential and ingenuity.

2015 Martignoni Lectures (Internacional) University of Pavia

Dos conferencias en honor de la Profesora Emilia Martignoni. Distinción por invitación de la Fundación Mondino de la Universidad de Pavia en Italia. Títulos: Limits of direct antioxidant as a mechanism to increase neuronal survival Aula Berlucci, IRCCS C. Mondino, Universidad de Pavía, Italia Mayo 18, 2015 Models of experimental Parkinson's disease and neuroprotection by nAChR agonism Aula Magna, Dip. Biotechnologie e Scienze della Vita, Uninsubria Universidad de Insubria, Varese, Italia. Mayo 19, 2015.

Presentaciones en eventos

Congreso

17th Congress of the International Headache Society (IHC 2015) , 2015

Tipo de participación: Expositor oral, *Carga horaria:* 60

Referencias adicionales: España; *Nombre del evento:* 17th Congress of the International Headache Society (IHC 2015); *Nombre de la institución promotora:* International Headache Society

Palabras clave: plantas medicinales

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

Congreso

Neuroprotección de la vía nigro-estriatal inducida por agonismo nicotínico crónico en un modelo experimental de Enfermedad de Parkinson , 2015

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 2

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Jornadas de la SNU; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad de neurociencias de Uruguay

Palabras clave: neuroprotección; receptor nicotínico de acetilcolina

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

Congreso

Achrocline satureioides (LAM) D.C. would improve sleep quality and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a pilot study , 2014

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 3

Referencias adicionales: Estonia; *Nombre del evento:* 22nd Congress of the ESRS; *Nombre de la institución promotora:* European Society for research on sleep

Palabras clave: Sueño; Achrocline satureioides

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias / Neuroquímica

Achrocline satureioides (LAM) D.C. would improve sleep quality and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a pilot study M. Pedemonte¹, F. Rivera^{1,2}, M. Díaz^{1,2}, M. Testa¹, E. Behar¹, A. Goliger¹, F. Dajas², R. Velluti¹

Congreso

XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , 2014

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 10

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XV Jornadas de la SUB; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Uruguaya de Biociencias

Palabras clave: Neurociencias; flavonoides; factor transcripción Nrf2

Activación de la vía Nrf2-ARE por flavonoides: estudio de su papel en el efecto neuroprotector y de los requerimientos estructurales necesarios para su activación Arredondo, Florencia 1 * ; Echeverry, Carolina 1 ; Prunell, Giselle 1 ; Abin-Carriquiry, Juan Andrés 1 ; Carvalho, Diego 2 ; Antunez, Karina 3 ; Dajas, Federico 1 * 1 Departamento de Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable; 2 Departamento de experimentación y teoría de la estructura de la materia y sus aplicaciones (DETEMA), Facultad de Química, Universidad de la República; 3 Departamento de Microbiología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable Previamente describimos el efecto neuroprotector del flavonoide quercetina frente a estrés oxidativo en cultivos neuronales primarios. En este modelo, quercetina produjo la activación de la vía Nrf2-ARE, y aumentó la expresión de genes ARE que codifican para las enzimas gama-GCL y HO-1, así como también los niveles totales de GSH y de HO-1. En este trabajo, mediante la inhibición farmacológica de gama-GCL y HO-1, evaluamos si el efecto neuroprotector de quercetina involucra la activación de estos sistemas de defensa dependientes de la vía Nrf2-ARE. Asimismo, estudiamos los requerimientos estructurales para la activación de Nrf2-ARE, analizando la relación estructura-actividad para la inducción de luciferasa por flavonoides similares a quercetina en células PC12 ARE4-LUC. Por último analizamos la relación entre el efecto inductor de estos flavonoides y su capacidad citoprotectora frente a un daño oxidativo. Los ensayos de inhibición farmacológica mostraron que el efecto neuroprotector de la quercetina involucra en parte la activación de la vía Nrf2, donde el sistema antioxidante del GSH sería relevante en este efecto. El análisis de relación estructura-actividad mostró que en estos compuestos la planaridad sería un componente estructural importante para la activación de esta vía, mientras que el anillo A no lo sería. Resultados preliminares muestran una relación directa entre el efecto inductor de la vía y la capacidad citoprotectora de estos flavonoides. Estos hallazgos presentan a la modulación de sistemas de defensa endógena dependientes de Nrf2-ARE por parte de flavonoides, como un interesante blanco de estudio con potencial papel protector frente a procesos neurodegenerativos.

Congreso

XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , 2014

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 10

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XV Jornadas de la SUB; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Uruguaya de Biociencias

Palabras clave: Achyrocline satureioides; Marcela; neuroproteccion

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

Beneficios preventivos de un extracto hidroalcohólico de Achyrocline satureioides lam (d.c.) (marcela) frente a una isquemia cerebral experimental. Stancov, Matias 1 * ; Rivera, Felicia 1 ; Dajas, Federico 1 * 1 Departamento de Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable Achyroclines satureioides (AS) es una planta de extendido uso popular en Suramérica. Estudios experimentales confirman sus efectos antioxidantes y anti-inflamatorios atribuibles a su composición en flavonoides, como la quercetina. Su potencial preventivo neuroprotector ha sido estudiado en nuestro laboratorio utilizando una decocción (2%) y también una fracción enriquecida con los principales flavonoides constitutivos de AS (quercetina, luteolina, 3-O-metil quercetina), mostrando en ambos preparados significativos efectos neuroprotectores. En este estudio pretendemos comprobar el efecto neuroprotector de un extracto hidro-alcohólico de AS realizado mediante un procedimiento biotecnológico, (concentración de quercetina: 3 mg/ml cuantificada por HPLC). Se estudian los efectos del pre-tratamiento oral crónico a ratas, durante 7, 14 y 21 días previos a la oclusión permanente de la Arteria Cerebral Media (opACM) durante 24 horas. Se realiza una prueba de comportamiento motor y el volumen del infarto cerebral es evaluado utilizando una sal de tetrazolio. Los resultados preliminares obtenidos hasta el presente muestran una mejoría en las deficiencias motoras causadas por la isquemia en los animales pre-tratados durante 7 y 14 días, no así en el grupo de 21 días. En relación a la disminución del volumen del infarto se observó hasta el presente una disminución significativa del tamaño del infarto en los grupos pre-tratados durante 7 y 14 días. Estos resultados apuntan al posible beneficio de este preparado en un tratamiento preventivo en los accidentes cerebro-vasculares.

Sistema Nacional de Investigadores

Congreso

XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , 2014

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 10

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XV Jornadas de la SUB; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Uruguaya de Biociencias

Palabras clave: neuroproteccion; flavonas; antioxidacion

Relación entre la estructura molecular de flavonas naturales y algunos mecanismos implicados en la protección neuronal frente a un daño oxidativo Echeverry, Carolina 1 * ; Arredondo, Florencia 1 ; Martinez, Marcela 1 ; Abin Carriquiry, Juan Andres 1 ; Midiwo, Jacob 2 ; Dajas, Federico 1 * 1 Departamento de Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable; 2 Department of Chemistry, University of Nairobi Existen pocos estudios focalizados en el análisis de la relación entre la estructura de las flavonas y la neuroprotección. Esto sería de suma importancia para el desarrollo de nuevas moléculas para el tratamiento de neuropatologías. Previamente hemos descrito los determinantes estructurales necesarios para la neuroprotección de algunas flavonas naturales en cultivo primario de neuronas granulares del cerebelo contra un estímulo oxidativo (H₂O₂). En el presente trabajo se evaluó la actividad antioxidante, los niveles de calcio intracelular, el pool de hierro lábíl celular y la biodisponibilidad celular de flavonas neuroprotectoras y no-neuroprotectoras en el paradigma experimental utilizado previamente. Los resultados mostraron que el daño oxidativo celular producido por H₂O₂ fue prevenido por todas las flavonas estudiadas. El pool de hierro lábíl no fue modificado por ninguna de las flavonas. Las flavonas neuroprotectoras no alteran la homeostasis del Ca²⁺, y solo la flavona no protectora, produce una disminución del Ca²⁺ intracelular. Por último, los estudios de biodisponibilidad celular muestran que las flavonas metiladas en el grupo catecol del anillo B son más estables. Si bien estas moléculas presentan una menor actividad antioxidante igual mantienen la capacidad neuroprotectora. Su estabilidad y su menor toxicidad identifican a estas flavonas metiladas como modelos moleculares de posible uso clínico.

Congreso

2nd. International Conference of Molecular Imaging , 2013

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* 2nd. International Conference of Molecular Imaging;; *Nombre de la institución promotora:* CUDIM

Palabras clave: PET; Neurociencias; asfixia neonatal

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Título del Poster: Dynamic PET/CT study using FDG describing the effects of brain severe hypoxia and reanimation in newborn piglets. Vaamonde, Lucía; Oliver, Patricia; Paolino, Andrea; Reyes, Laura; Silveira, Rosanna; Silvera, Fernando; Escobar, Rodrigo; Rocha, Sergio; Damián, Andrés; Martell Miguel; Blasina, Fernanda; Dajas, Federico; Engler, Henry. 1-Department of Neurochemistry, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), Ministry of Education and Culture (MEC), Uruguay. 2-Department of Neonatology, University Hospital, Faculty of Medicine, UdelaR, Uruguay. 3-Uruguayan Centre of Molecular Imaging (CUDIM), Uruguay.

Congreso

V Congreso Latinoamericano de farmacología , 2013

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Cuba; *Nombre del evento:* V Congreso Latinoamericano de Farmacología; *Nombre de la institución promotora:* ALF (Asociación Latinoamericana de Farmacología)

Palabras clave: Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Achyrocline satureioides (LAM) D.C. (MARCELA): PROTECTIVE EFFECTS IN PRIMARY NEURONAL CULTURES AND AGAINST AN ISCHEMIC INJURY IN VIVO. Rivera F, Echeverry C, Arredondo F, Abin-Carriquiry JA, Martínez M, Dajas F Departamento de Neuroquímica. Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable. Unidad Asociada a Facultad de Ciencias. Universidad de la República. Avenida Italia 3318. Montevideo. Uruguay. riveramegret@gmail.com INTRODUCTION: Achyrocline satureioides (AS) is a South American plant widely used in popular medicine. Experimental studies have confirmed its antioxidant and anti-inflammatory effects mainly due to its high content of polyphenols. In this work we evaluated the protective effects of an AS decoction (2%) in primary neuronal cultures against an oxidative injury and against an ischemic process in rats in vivo. METHODS: Dried flowers of AS were used for the preparation of the decoction. Primary cerebellar granule neurons in culture (DIV 7) were treated for 24h with AS decoction and subsequently exposed to an oxidative insult with H₂O₂ 160μM for 24h. MTT assay was used to analyze cell survival after the treatment. For in vivo assays, Sprague Dawley rats (250-350g) were divided in 4 experimental groups (sham, ischemia, AS alone, and AS + ischemia) (n = 6/group). Animals were pre-treated with water or AS decoction for 7, 14 or 21 days followed by 24h of permanent middle cerebral artery occlusion. Consumption of food and AS decoction / water of the rats was evaluated daily and weight gain was monitored weekly. To assess functional deficits a behavioral test was performed, and cerebral damage was evidenced by TTC tetrazolium salt. RESULTS: AS (5 ug/mL total polyphenols) pre-treatment in neuronal cultures showed protective effects against H₂O₂ injury. AS pre-treatment prevented the functional deficit caused by ischemic injury in all groups. Furthermore, AS pre-treatment for 21 days significantly decreased the infarction volume. CONCLUSIONS: AS decoction (2%) pre-treatment showed protective effects against both oxidative injury in primary neuronal cultures, and in vivo ischemic brain injury. Its high polyphenolic content could explain such protective effects, mainly due to the antioxidant and anti-inflammatory properties described for these compounds.

Congreso

VI International Conference on Polyphenols and Health , 2013

Tipo de participación: Expositor oral,

Referencias adicionales: Argentina; *Nombre del evento:* VI International Conference on Polyphenols and health;

Palabras clave: flavonoides; quercetina; Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

NEUROPROTECTION BY QUERCETIN: FACTS AND PITFALLS Dajas F., Echeverry C., Diaz M., Arredondo F., Rivera F., Blasina F., Vaamonde L. Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Dept. of Neurochemistry, Montevideo, Uruguay A great diversity of pharmacological effects have been described for Quercetin, a ubiquitous flavonoid in nature. Thus, numerous in vitro and in vivo experimental studies have provided evidence for a neuroprotective capacity of quercetin. Nevertheless, in neurons in culture, the protective concentration range is narrow (25-50 μM) and higher concentrations are toxic. In acute ischemia experimental models, the protective effects are seen in a time range administration after ischemia not bigger than one hour. In neurodegenerative experiments such as those of experimental Parkinson s Disease, no protection – as higher number of surviving neurons -is observed and repeated administrations (24 to 72 h after the insult) can even increase neuronal death in Substantia Nigra. All these examples are for acute utilization. Chronic administration appears to be safer although no firm evidence of quercetin presence in the brain has been provided and effects of metabolites have been proposed. Although neuroprotective activity of quercetin cannot be neglected at present, the narrow concentration range for positive effects and their apparent short length time of activity should be taken into account for future clinical studies. Preserving quercetin backbone with the neuroprotective structural features, modifying quercetin molecule by decreasing the number of hydroxyl radicals, would likely be a better molecular alternative for clinical studies.

Congreso

XIII Jornadas de la Sociedad uruguaya de Biociencias , 2012

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XIII Jornadas Sociedad Uruguaya de Biociencias; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad uruguaya de Biociencias

Palabras clave: Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Achyrocline satureioides Lam. D.C. (asteraceae): efectos sobre la neuroinflamación isquémica y su contenido de quercetina Vicente Ruiz Viroga ; Marcela Martinez Bosi ; Felicia Rivera Megret 1; Juan Andrés Abin Carriquiry; Sylvia Dematteis Fernandez ; Gustavo Costa: Federico Dajas

Congreso

XIII Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , 2012

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XIII Jornadas de la Sociedad uruguaya de Biociencias;

Palabras clave: Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Efectos del agonismo nicotínico en un modelo experimental de enfermedad de Parkinson con rotenona Camila Mouhape ; Gustavo Costa ; Juan Andrés Abin Carriquiry ; Federico Dajas ; Giselle Prunell

Congreso

XIII Jornadas de la Sociedad uruguaya de Biociencias , 2012

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XIII Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Uruguaya de Biociencias

Palabras clave: Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Efecto protector por agonismo nicotínico en un modelo de Enfermedad de Parkinson experimental inducido por 6-hidroxidopamina en células PC12 diferenciadas Mariana Muniz 1; Federico Dajas ; Giselle Prunell

Congreso

XIII Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , 2012

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XIII Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Uruguaya de Biociencias

Palabras clave: Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Estudio de Nrf2 como posible mediador de protección neuronal por Quercetina frente a estrés oxidativo Diego Carvalho Alvarez ; Florencia Arredondo Unanua; Carolina Echeverry 2; Federico Dajas.

Congreso

XIII Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , 2012

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XIII Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Uruguaya de Biociencias

Protección neuronal por el flavonoide quercetina: análisis de la respuesta transcripcional Nrf2-ARE Florencia Arredondo ; Carolina Echeverry ;Diego Carvalho 3; Juan Andrés Abin Carriquiry ; Federico Dajas.

Congreso

XIII Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , 2012

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XIII Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Uruguaya de Biociencias

Palabras clave: Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Protección neuronal por flavonas naturales ante un daño oxidativo y su relación con su estructura molecular. Carolina Echeverry ;Florencia Arredondo ; Juan Andrés Abin Carriquiry; Marcela Martínez ; Federico Dajas.

Congreso

I Congreso Federación de Asociaciones Latinoamericanas y del Caribe de Neurociencias (FALAN) , 2012

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: México; *Nombre del evento:* I Congreso FALAN Federación de Asociaciones Latinoamericanas y del Caribe de Neurociencias ; *Nombre de la institución promotora:* Federación de Asociaciones Latinoamericanas y del Caribe de Neurociencias

Palabras clave: Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Study of the mechanisms of neuronal protection by natural flavones after oxidative stress and their relationship with the molecular structure. Carollina Echeverry, Florencia Arredondo, Juan andrés Carriquiry, Marcela Martínez, Jacobo Midiwo, Leonidah Kerubo, Charles Ochieng, Federico Dajas

Congreso

Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , 2010

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Jornadas de la SUB; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Uruguaya de Biociencias

Palabras clave: quercetina; asfixia neonatal; nanosomas

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias / neonatología

CARACTERIZACIÓN DE UNA PREPARACIÓN NANOSOMAL DE QUERCETINA 1,2Lucía Vaamonde , 1,2Fernanda Blasina, 3Fernando Primo, 3Claudio Tedesco, 1Federico Dajas

Congreso

Free Radicals and Antioxidants in Chile 2009, , 2009

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Chile; *Nombre del evento:* VI meeting of the SFRBM-South American Group, September 27-30, Santiago, ;

Nombre de la institución promotora: SFRBM-South American Group

Palabras clave: quercetina; neuroproteccion

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Congreso

Neurolatam 2008 , 2008

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Brasil; *Nombre del evento:* Neurolatam 2008, Buzios, Brasil. ;

Palabras clave: quercetina

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Poster: Neuroprotección por quercetina: papel de la modulación del estado redox celular tiol-dependiente. MF Arredondo, C Echeverry, JA Abin-Carriquiry, F Blasina, L Vaamonde, Dajas.

Congreso

XII Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Minas, Uruguay. , 2007

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XII Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Minas, Uruguay.;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Poster: Estudio de la capacidad moduladora del estado redox celular por quercetina como mecanismo de neuroprotección. Arredondo M. F., Echeverry C., Abin-Carriquiry J. A., Blasina F., Vaamonde L., Go Y-M., Jones D. P., Dajas F. Presentación oral del poster: Estudio de la capacidad moduladora del estado redox celular por quercetina como mecanismo de neuroprotección. Arredondo M. F

Congreso

Society for Neuroscience 2006 Annual Meeting, Atlanta, USA. , 2006

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Estados Unidos; *Nombre del evento:* Society for Neuroscience 2006 Annual Meeting, Atlanta, USA. ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Poster: Protective effects of different quercetin treatments against mild oxidative stress in primary cerebellar granule neurons. Arredondo F., Echeverry C., Abin-Carriquiry JA., Vaamonde L., Blasina F., Dajas F.

Congreso

XI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Minas, Uruguay. , 2005

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Minas, Uruguay.;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

2005: XI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Minas, Uruguay. Poster: Diferenciación celular inducida por Achyrocline satureioides en células PC12. Blasina F., Vaamonde L., Ferreira M., Morquio A., Arredondo F., Echeverry C., Dajas F.

Congreso

Primer Congreso Conjunto de Sociedades Biomédicas, Medicina, Buenos Aires, Argentina. , 2004

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Argentina; *Nombre del evento:* Primer Congreso Conjunto de Sociedades Biomédicas, Medicina, Buenos Aires, Argentina. ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Poster: Estudio de la toxicidad producida por el ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) sobre células en cultivo. (vol 64 (supl II), 369). Cholich V, Blasina F, Costa G, Arredondo F, Dajas F, Duffard R, Evangelista AM.

Congreso

35 Annual Meeting of the American Society for Neurochemistry, New York, USA. , 2004

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Estados Unidos; *Nombre del evento:* 35 Annual Meeting of the American Society for Neurochemistry, New York, USA. ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Poster: PC12 Protection against hydrogen peroxide induce cell death: role of Achyrocline satureioides. (AP5-06). Blasina, M.F., Arredondo F, Echeverry C, Folle G, Dajas F.

Congreso

FESBE 2003 (Congreso de la federación de Sociedades de Biología Experimental de Brasil). Curitiba, Agosto de 2003, , 2003

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Brasil; *Nombre del evento:* FESBE 2003 ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

The neutral fraction of red wine protects PC12 cells against H₂O₂ induced cell death. Echeverry C., Blasina F., Arredondo F., Ferreira M., Abin J.A., Vazquez A., Aspillaga A., Leighton F., Dajas F. FESBE 2003 (Congreso de la federación de Sociedades de Biología Experimental de Brasil). Curitiba, Agosto de 2003, Resumen 12136. Poster Achyrocline satureioides cytoprotective effect against H₂O₂ injury in PC12 cells. Arredondo F., Blasina F., Echeverry C., Morquio A., Ferreira M., Abin A., Lafon L., Dajas F. FESBE 2003 (Congreso de la federación de Sociedades de Biología Experimental de Brasil). Curitiba, Agosto de 2003, Resumen 12137. Poster

Congreso

XVIII Reunión Anual de la Federación de Sociedades de Biología Experimental (FeSBE), Pinhais-Paraná, Curitiba, Brasil. , 2003

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Brasil; *Nombre del evento:* XVIII Reunión Anual de la Federación de Sociedades de Biología Experimental (FeSBE), Pinhais-Paraná, Curitiba, Brasil. ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

1.poster: The neutral fraction of the red wine protects PC12 cells against H₂O₂-Induced cell death. Echeverry C., Blasina F., Arredondo F., Ferreira M., Abin Carriquiry J. A., Vazquez Aspillaga A., Leighton F., Dajas F. 2.Poster: Achyrocline satureioides cytoprotective effect against H₂O₂ injury in PC12 cells. Arredondo F., Blasina F., Echeverry C., Morquio A., Ferreira M., Abin Carriquiry J. A., Lafon L., Dajas F. 3.Presentación oral del poster: The neutral fraction of the red wine protects PC12 cells against H₂O₂-Induced cell death. Echeverry C., Blasina F., Arredondo F., Ferreira M., Abin Carriquiry J. A., Vazquez Aspillaga A., Leighton F., Dajas F.

Congreso

X Jornada de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Hotel Alcion, Solis, Uruguay, 9-12 Mayo, 2002. , 2002

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* X Jornada de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Hotel Alcion, Solis, Uruguay, 9-12 Mayo, 2002. ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

1.Poster: La muerte programada inducida por peróxido de hidrógeno en células PC12 involucraría vías de apoptosis y autofagia. Lafón L., Guiaraes C., Arredondo F., Blasina F., Fernández A., Linden R., Dajas F. 2.Poster: Estudios de estructura-actividad del efecto citoprotector de la quercetina y su interacción con Fe²⁺ y Ca²⁺, frente a la muerte programada inducida por H₂O₂ en células PC12. Lafón L., Arredondo F., Blasina F., Fernández A., Kremer C., Ferrando L., Heinzen H., Dajas F. 3.Poster: Evaluación del potencial terapéutico en procesos isquémicos cerebrales, de los extractos acuoso y etanólico de Achyrocline Satureioides (lam.) DC (Marcela). Rivera F., Ferreira M., Echeverry C., Arredondo F., Lafón L., Blasina F., Ferrando L., Heinzen H., Costa G., Dajas F.

Congreso

IV Congreso Uruguayo de Anatomía Patológica y II Jornada de Anatomía Patológica del Mercosur, Montevideo, Uruguay 15-18 Mayo 2002 , 2002

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* IV Congreso Uruguayo de Anatomía Patológica y II Jornada de Anatomía Patológica del Mercosur, ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Congreso

Sistema Nacional de Investigadores

Mechanisms of neuroprotection. The contribution of quercetin in focal ischemia and cell culture , 2002

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Brasil; *Nombre del evento:* XVII Reuniao Anual da Federacao de Sociedades de Biologia Experimental (FESBE). ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Dajas F. Salvador, Brasil, Agosto 30, 2002 (Conferencia por invitación)

Congreso

V Congreso Uruguayo de Anatomía Patológica. , 2002

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* V Congreso Uruguayo de Anatomía Patológica.;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Evidencias histopatológicas del efecto neuroprotector de un preparado del flavonoide quercetina. Rivera F., Gervaz E., Urbanavicius J., Heinzen H., Ferrando I., Dajas F.

Congreso

VIII Congreso Latinoamericano de Viticultura y Enología, , 2001

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* VIII Congreso Latinoamericano de Viticultura y Enología, ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Incidencia de diversas prácticas vitícolas y enológicas sobre la capacidad antioxidante de vinos tintos Tannat. Echeverry C, Ferreira M, Blasina F, Abin J, Dajas F, González- Neves G.

Congreso

Incidencia de diversas prácticas vitícolas y enológicas sobre la capacidad antioxidante de vinos tintos Tannat , 2001

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* VIII Congreso Latinoamericano de Viticultura y Enología;

Echeverry C, Ferreira M, Blasina F, Abin J, Dajas F, González-Neves G Montevideo

Congreso

Efectos de la quercetina (flavonoide) en modelos in vivo e in vitro. , 2000

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Congreso de la Sociedad Uruguaya de Biociencias;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

A.Martinez-Borges, L. Lafon, C. Echeverry, R. Mc Gregor, A. Fernandez, F. Blasina, A. Abin, G. Costa, M. Ferreira, F. Dajas.

Congreso

Developing Natural Compounds that can protect the brain , 2000

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Bangladesh; *Nombre del evento:* X Asian Symposium on Medicinal Plants, spices and other Natural Products;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Dajas, F.; Costa, G.; Abin, JA.; Lafon, L.; Echeverry, C.; Blasina, F.

Congreso

Capacidad antioxidante en vinos tintos uruguayos y su relación con su composición fenólica , 2000

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Congreso de la Sociedad Uruguaya de Biociencia;

Echeverry C, Ferreira M, Gonzalez G, Dajas F

Congreso

Nicotina y neuroprotección en un modelo experimental de Parkinson. , 2000

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Congreso de la Sociedad Uruguaya de Biociencias;

Abin A, Costa G, Mc Gregor R, Urvanavicius J, Dajas F

Congreso

Actividad antioxidante del extracto acuoso del alga Halimeda Incrassata , 2000

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Congreso de la Sociedad uruguaya de Biociencia;

Rivera F, Adyaris F, Echeverry C, Castañeda O, Vidal A, Frías A, Dajas F

Congreso

Capacidad antioxidante de vinos tintos uruguayos y su relación con su composición fenólica , 1999

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Argentina; *Nombre del evento:* Congreso Latinoamericano de Viticultura Y Enología;

Echeverry C, González-Neves G, Dajas, F.

Congreso

Efectos de la fasciculina sobre células de la retina neural de pollo , 1998

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* II Congreso Iberoamericano de Biología Celular, ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

MF Blasina, A Da Cunha, PF Giardino, JN Hokoc, FG De Me Ilo, C Arruti, F. Dajas. VII Congreso Iberoamericano de Biología Celular, Octubre 1998, Montevideo, Uruguay, Abs. P. 123

Congreso

Neurotoxins in the cholinergic control of dopamine release in the striatum , 1996

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Brasil; *Nombre del evento:* XXVth Congress of the Brazilian Society of Biochemistry and Molecular Biology.;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Mayo 1996, Caxambu, Brasil. (por invitación)

Congreso

Functions of acetylcholinesterase in the central nervous system demonstrated by enzyme inhibition , 1996

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Chile; *Nombre del evento:* VIII PABMB Congress;;

Palabras clave: fasciculín

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Noviembre 1996; Pucón, Chile. (Conferencia por invitación)

Congreso

El rol de la inhibición de la acetilcolinesterasa en la regulación colinérgica de la liberación de dopamina estratal , 1994

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Chile; *Nombre del evento:* XIV Latin American Congress of Pharmacology;

Palabras clave: fasciculín

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Congreso

La fasciculina como herramienta neurobiológica , 1993

Tipo de participación: Expositor oral,

Referencias adicionales: Argentina; *Nombre del evento:* VIII Congreso Sociedad Argentina de Neuroquímica; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Argentina de Neuroquímica

Palabras clave: fasciculina

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Congreso

Fasciculín as a tool to study central nervous system acetylcholinesterase. , 1992

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Irlanda; *Nombre del evento:* 9th. Meeting of the European Society for Neurochemistry; *Nombre de la institución promotora:* University of Dublin

Palabras clave: fasciculín

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Dajas F.

Congreso

Constancy of 5-HIAA levels in suicide attempter woman in a follow-up study , 1991

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Italia; *Nombre del evento:* 5th. World Congress of Biological Psychiatry;

Palabras clave: suicidio

Dajas F; Rivero F

Congreso

Noradrenergic indexes in parasuicides and low suicidal ideation depressed patients. Effects of antidepressants , 1988

Tipo de participación: Expositor oral,

Referencias adicionales: Alemania; *Nombre del evento:* XVI C.I.N.P. congress;

Palabras clave: noradrenalina

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Dajas R, Silveira R, Martínez S

Congreso

Effects of a new type of MAO inhibitor (Moclobemide RO 11-1163) on urinary norepinephrine excretion in major depressive disorders , 1984

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Italia; *Nombre del evento:* Collegium Internationale, Neuro-Psychopharmacologicum 14th C.I.N.P.;

Palabras clave: moclobemida

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Congreso

Noradrenalina en la Esquizofrenia , 1983

Tipo de participación: Expositor oral,

Referencias adicionales: Brasil; *Nombre del evento:* XIII Congreso latinoamericano de psiquiatría;

Palabras clave: noradrenalina

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Congreso

Urinary and plasma norepinephrine in schizophrenics , 1983

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Austria; *Nombre del evento:* VII World Congress of Psychiatry;

Palabras clave: noradrenalina

Dajas F, Barbeito L, Lista A, MartRenez Pesquera G

Seminario

XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , 2014

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 10

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XV Jornadas de la SUB; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Uruguaya de Biociencias

Palabras clave: neuroproteccion; nicotina; rotenona

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

Estudio de la neuroprotección por agonismo nicotínico en un modelo experimental de enfermedad de Parkinson Mouhape, Camila 1 * ; Costa, Gustavo 1 ; Abin-Carriquiry, Juan Andrés 1 ; Dajas, Federico 1 ; Prunell, Giselle 1 * 1 Departamento de Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable La Enfermedad de Parkinson (EP) es una patología neurodegenerativa que afecta un 2% de la población mundial mayor de 60 años. Se caracteriza por alteraciones motoras debidas a un deterioro extrapiramidal asociado a la pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la Sustancia Nigra-compacta (SNc) y una disminución concomitante de dopamina (DA) a nivel de sus terminales en el Cuerpo Estriado (CE). No existe hasta el momento una terapia efectiva para esta enfermedad; los tratamientos disponibles son sintomáticos y no detienen el proceso neurodegenerativo. Estudios epidemiológicos indican que los fumadores de tabaco tienen menor incidencia de EP, lo que podría ser consecuencia de la acción de la nicotina sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). Para estudiar los efectos del agonismo nicotínico en un modelo de EP, se indujo la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNc de ratas inyectando la toxina rotenona unilateralmente en el haz medial del cerebro anterior, mientras que se administró nicotina desde 5-días antes y hasta 30-días post-lesión. Los resultados muestran que los animales tratados con nicotina tienen más células dopaminérgicas remanentes en la SNc analizadas por inmunohistoquímica y mayores niveles de DA medidos por HPLC en el CE 30 días-post-lesión en comparación a los animales no tratados, lo que se asocia con un mejor desempeño motor en el test del cilindro. Los resultados evidencian un efecto neuroprotector inducido por agonismo nicotínico en un modelo de EP in-vivo, apoyando la hipótesis de que los nAChR podrían ser un blanco terapéutico para la EP.

Sistema Nacional de Investigadores

Seminario

2nd. Latin American School of Neurochemistry , 2012

Tipo de participación: Expositor oral, *Carga horaria:* 2

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* 2nd. Latin American School of neurochemistry; *Nombre de la institución promotora:* International Society of Neurochemistry

Palabras clave: neuroquímica

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Conferencia en la Segunda Escuela Latinoamericana de neuroquímica. Título: Dopamine

Seminario

Course in Clinical and Experimental Pharmacology , 2012

Tipo de participación: Conferencista Invitado, *Carga horaria:* 4

Referencias adicionales: Italia; *Nombre del evento:* Course in Clinical and Experimental Pharmacology; *Nombre de la institución promotora:* Department of Clinical Medicine, University of Varese

Palabras clave: productos naturales

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Conferencia: Phytochemicals, the long way to the clinic: the case of quercetin

Seminario

Curso Internacional: Neuropharmacology of natural compounds , 2009

Tipo de participación: Conferencista Invitado, *Carga horaria:* 4

Referencias adicionales: Italia; *Nombre del evento:* Neuropharmacology of natural compounds; *Nombre de la institución promotora:* Universidad de Insubria

Palabras clave: productos naturales

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Curso Internacional de Postgrado organizado por el Depto. de farmacología de la Universidad de Insubria, en Varese, Italia.

Seminario

Relationship between activity and phenolic contents of Tannat red wines. Effects of pruning and training system, cluster thinning and wine-making methods , 2001

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Francia; *Nombre del evento:* In Vino Analítica Scientia. Bordeaux, Francia.2001;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Echeverry C, Ferreira M, Dajas F, González-Neves G In Vino Analítica Scientia. Bordeaux, Francia.2001

Seminario

Cholinergic control of dopamine release in rats CNS , 1994

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Puerto Rico; *Nombre del evento:* Seminario; *Nombre de la institución promotora:* Universidad de Puerto Rico

Simposio

Summer Conference On Neonatology In Provence 2013 , 2013

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Francia; *Nombre del evento:* Summer Conference On Neonatology In Provence 2013; *Nombre de la institución promotora:* European Society for neonatology

Palabras clave: quercetina; nanosomas; Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias / neonatología

Quercetin liposomes stabilize multisystemic failure on a perinatal asphyxia model in newborn piglets 1,2Blasina F., 1,2 Vaamonde L., 1Silveira F., 3Rocha S., 1Silveira R., 1Escobar R., 1Martell M., 2Dajas F. 1-Dept. Neonatology, University Hospital, Faculty of Medicine, UdelaR, Montevideo, Uruguay 2-Dept. Neurochemistry, IIBCE, MEC, Montevideo, Uruguay 3-Bioterio, Faculty of Medicine, UdelaR, Uruguay Perinatal asphyxia is a main cause of neonatal mortality. Although hypothermia has demonstrated to decrease mortality it did not show long-term neurological change, being the search of new therapies a big concern. Quercetin is a ubiquitous flavonoid that has shown to be neuroprotective in neuronal cultures and in rat's brain after an ischemic episode. When administered intravenously in a liposomal preparation in a model of asphyxia in newborn piglets, it showed good plasmatic and brain bioavailability. In anesthetized and mechanical ventilated newborn piglets, we induced severe asphyxia demonstrated by a voltage lower than 7.56V, measured by the amplitude-integrated electroencephalogram after breathing 8% of oxygen. Another newborn group was treated with 10 mg/kg of quercetin liposomes during the reanimation period. The hypoxia + quercetin group, monitored during 8 h, significantly improved systemic arterial blood pressure, decreased oxygen requirements and improved brain voltage. The use of quercetin after a severe hypoxic insult can acutely improve functional parameters indicating better lung, circulatory and brain conditions, highlighting better functional aspects in this multisystemic pathological condition. These studies are part of the preclinical assays previous to scaling-up this preparation, towards a future evaluation in human asphyctic pathologies in an effect likely synergistic with hypothermia

Simposio

8ª Jornada de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular de Uruguay , 2013

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* 8ª Jornada de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular de Uruguay; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular

Palabras clave: polifenoles; Achyroclines satureioides

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

POTENCIAL NEUROPROTECTOR DE UNA FRACCIÓN NEUTRA DE Achyrocline satureioides ("MARCELA") EN LA ISQUEMIA CEREBRAL EXPERIMENTAL V. Ruiz Viroga¹, F. Rivera^{1,2}, C. Echeverry¹, M. Martínez Busi¹, JA. Abin-Carriquiry¹, F Dajas¹. 1Dpto. Neuroquímica. Instituto de Investigaciones Biológicas "Clemente Estable". Unidad Asociada a Facultad de Ciencias. Avenida Italia 3318. Montevideo. Uruguay; 2Facultad de Ciencias. Universidad de la República. Iguá 4225. Montevideo. Uruguay. Achyrocline satureioides (As) es una planta de amplio uso popular en Sudamérica, que ha presentado en diversos modelos experimentales una alta capacidad antioxidante y antiinflamatoria. Resultados previos de nuestro grupo mostraron que un pre-tratamiento con una decocción de As al 2% logra disminuir las deficiencias motoras y el volumen del infarto cerebral causado por la isquemia en ratas. Numerosos estudios apuntan a que sus efectos se deberían a su alto contenido en polifenoles, principalmente flavonoides como la quercetina y luteolina. El objetivo del presente trabajo es esclarecer el rol de estos polifenoles en los efectos beneficiosos de As frente a la patología isquémica. Para ello se aisló y caracterizó una fracción neutra (FN) enriquecida en polifenoles y procedente de la decocción, utilizando ensayos in vitro (polifenoles totales con Folin-Ciocalteu y la capacidad antioxidante mediante ABTS). Fueron evaluados los efectos de un pre-tratamiento de 14 días con FN sobre las deficiencias motoras y tamaño del infarto en ratas en un modelo de isquemia focal, utilizando un test comportamental y una sal de tetrazolio

respectivamente. La concentración de polifenoles de la FN (23,33 mg/mL) fue significativamente mayor que la decocción (5,51 mg/mL) de As; así como un menor IC50 (FN:15,12 µg/mL EAC) con relación a la decocción As (37,23 µg/mL EAC). El pretratamiento con FN redujo las deficiencias comportamentales y el tamaño del infarto cerebral evidenciando un potencial beneficio de los polifenoles constitutivos de As frente a la isquemia cerebral.

Simposio

VI International Conference on Polyphenols and Health , 2013

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* VI International Conference on Polyphenols and Health;

Palabras clave: nanosomas; asfixia perinatal; quercetina

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias / neonatología

Quercetin liposomes stabilize multisystemic failure on a perinatal asphyxia model in newborn piglets 1,2Blasina F., 1,2 Vaamonde L.,1Silvera F., 3Rocha S., 1Silveira R., 1Escobar R., 1Martell M., 2Dajas F. 1-Dept. Neonatology, University Hospital, Faculty of Medicine, UdelaR, Montevideo, Uruguay 2-Dept. Neurochemistry, IIBCE, MEC, Montevideo, Uruguay 3-Bioterio, Faculty of Medicine, UdelaR, Uruguay Perinatal asphyxia is a main cause of neonatal mortality. Although hypothermia has demonstrated to decrease mortality it did not show long-term neurological change, being the search of new therapies a big concern. Quercetin is a ubiquitous flavonoid that has shown to be neuroprotective in neuronal cultures and in rat's brain after an ischemic episode. When administered intravenously in a liposomal preparation in a model of asphyxia in newborn piglets, it showed good plasmatic and brain bioavailability. In anesthetized and mechanical ventilated newborn piglets, we induced severe asphyxia demonstrated by a voltage lower than 7.56V, measured by the amplitude-integrated electroencephalogram after breathing 8% of oxygen. Another newborn group was treated with 10 mg/kg of quercetin liposomes during the reanimation period. The hypoxia + quercetin group, monitored during 8 h, significantly improved systemic arterial blood pressure, decreased oxygen requirements and improved brain voltage. The use of quercetin after a severe hypoxic insult can acutely improve functional parameters indicating better lung, circulatory and brain conditions, highlighting better functional aspects in this multisystemic pathological condition. These studies are part of the preclinical assays previous to scaling-up this preparation, towards a future evaluation in human asphyctic pathologies in an effect likely synergistic with hypothermia

Simposio

8vas Jornadas de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular , 2013

Tipo de participación: Expositor oral,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* 8vas Jornadas de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular 2013; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular de Uruguay

Palabras clave: Neurociencias; quercetina; flavonas

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias / Neuroquímica

Relación entre la estructura molecular de flavonas naturales y la protección neuronal frente a un daño oxidativo" C. Echeverry¹, F. Arredondo¹, M. Martínez¹, JA. Abin-Carriquiry¹, J. Midiwo², F. Dajas¹. 1Departamento de Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay; 2Departamento de Química, Universidad de Nairobi, Kenya. El estudio de la relación entre la estructura química de flavonoides con la protección neuronal son de gran importancia para el desarrollo de nuevas moléculas para el tratamiento de neuropatologías. Un estudio previo de relación estructura-actividad, evaluando la capacidad protectora de flavonas naturales en cultivo primario de neuronas granulares del cerebelo contra un estímulo oxidativo, mostró que solo 4 flavonas fueron neuroprotectoras (de 13 estudiadas), indicando la existencia de características estructurales específicas para neuroprotección en el modelo utilizado. El objetivo del presente trabajo fue explorar posibles mecanismos de acción que podrían estar implicados en la protección tales como: capacidad antioxidante, especies reactivas del oxígeno intracelular, lipoperoxidación, niveles de calcio intracelular y el pool de hierro lábíl celular. También se evaluó la biodisponibilidad de las diferentes flavonas. Los resultados mostraron que todas las flavonas presentan una buena actividad antioxidante, sin una correlación directa con la capacidad de protección neuronal. Además, tanto las flavonas protectoras como no protectoras fueron capaces de prevenir el aumento de especies reactivas del oxígeno y de la lipoperoxidación producido por el estímulo oxidativo. Por otro lado, mientras que el pool de hierro lábíl no parece estar afectado, resultados preliminares muestran que los niveles de calcio podrían explicar la acción no protectora de algunas de las flavonas. Por último, los estudios de biodisponibilidad celular muestran que las flavonas neuroprotectoras sin el grupo catecol en el anillo B son más estables, propiedad interesante para la potencialidad de estas flavonas como modelos moleculares de posible uso clínico.

Simposio

International Society for Neurochemistry Special Conference 2012 , 2012

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Argentina; *Nombre del evento:* International Society for Neurochemistry Special Conference 2012; *Nombre de la institución promotora:* International Society for Neurochemistry

Palabras clave: neurochemistry

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

A nanosomal preparation of Quercetin prevents dopamine decrease in an experimental model of parkinson's Disease. Marcela Díaz, Lucía Vaamonde, Federico Dajas

Simposio

Development and plasticity in the Nervous System , 2012

Tipo de participación: Expositor oral, *Carga horaria:* 16

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Development and plasticity in the Nervous System; *Nombre de la institución promotora:* IIBCE PEDECIBA

Palabras clave: Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Conferencia: Can we save the sick neuron ?

Simposio

Joint IOCD-ISDNP International Symposium on Natural Products, Kasane, Botswana. , 2008

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Botswana; *Nombre del evento:* Joint IOCD-ISDNP International Symposium on Natural Products, Kasane, Botswana.;

Palabras clave: flavonoids

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Simposio

First collaborative meeting on Phytomedicine I Plants for Rational Pharmacotherapy, Monte Verita, Ascona , 2007

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Suiza; *Nombre del evento:* First collaborative meeting on Phytomedicine I Plants for Rational Pharmacotherapy, Monte Verita, Ascona- S;

Palabras clave: polifenoles

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Conferencia: The Neuroprotective Capacity of some Asteraceae and their polyphenol molecules. Dajas F., Blasina F., Echeverry C., Arredondo F., Vaamonde L.

Simposio

III Neurotoxicity Society Meeting, Agonists of central nicotine acetylcholine receptors and neuroprotection , 2007

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Chile; *Nombre del evento:* Neurochemical mechanisms for neurodegenerative disorders; *Nombre de la institución promotora:* Neurotoxicity Society

Palabras clave: nicotinic acetylcholine receptors

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Conferencia, Dajas F Co-authors: Abin Carriquiry A, Costa G, Urbanavicius J, Ferreira M, Cassels B, Wonnacott S.

Simposio

V AFASSA Symposium: Neurochemistry and Natural Products, IIBCE, Montevideo, Uruguay. , 2006

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Comunicación: In search of the neuroprotective activity of natural compounds. Dajas F., Abin-Carriquiry JA., Arredondo F., Blasina F., Costa G., Echeverry C., Ferreira M., Morquio A., Rivera F., Urbanavicius J., Vaamonde L.;

Palabras clave: neuroprotection

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Comunicación: In search of the neuroprotective activity of natural compounds. Dajas F., Abin-Carriquiry JA., Arredondo F., Blasina F., Costa G., Echeverry C., Ferreira M., Morquio A., Rivera F., Urbanavicius J., Vaamonde L. (Organizador del Simposio)

Simposio

Neuroplasticity induced by neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonism in experimental parkinsonism , 2005

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Chile; *Nombre del evento:* II Neurotoxicity Society Meeting. Mechanisms for neurodegenerative disorders; *Nombre de la institución promotora:* International Society of neurotoxicity

Palabras clave: neuroproteccion

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Simposio

TWINSO/UNDP Joint meeting , 2005

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Italia; *Nombre del evento:* Knowledge sharing for local development in the South; *Nombre de la institución promotora:* TWINSO Center, Trieste

Palabras clave: naturaol compounds

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Simposio

First ISN special Neurochemistry Conference: Changes in neuronal gene expression and CNS drug responses. Avignon, Francia. , 2004

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Francia; *Nombre del evento:* First ISN special Neurochemistry Conference: Changes in neuronal gene expression and CNS drug responses. Avignon, Francia. ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Poster: Mechanisms of brain protection by flavonoids. Dajas, F., Rivera, F., Blasina, F., Arredondo, F., Echeverry, C., Morquio, A.

Simposio

The importance of aglycone flavonoids for the neuroprotective activity of medicinal plants , 2004

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Sri Lanka; *Nombre del evento:* AFASSA Regional Symposium on Natural Products. Yahalatenne, Barigama. Faculty of Science, University of Peradeniya. ;

Palabras clave: compuestos naturales

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Dajas, F., Rivera, F., Blasina, F., Arredondo, F., Echeverry, C., Ferreira, M., Morquio, A.

Simposio

Neurotoxicity Meeting, La Serena, Chile , 2003

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Chile; *Nombre del evento:* Neurotoxicity Meeting;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Neuroprotection by flavonoids in ischemia Dajas F (Conferencia por invitación)

Simposio

XIV Simposio Nacional de Química Orgánica, Rosario, Santa Fé, Argentina. Soc. Argentina de Investigación en Química. , 2003

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XIV Simposio Nacional de Química Orgánica, Rosario, Santa Fé, Argentina. Soc. Argentina de Investigación en Química. ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Comunicación: Aislamiento, síntesis y evaluación de actividad antioxidante de chondriamidas y derivados. Davyt D, Fernández R, Ferreira M, Arredondo F, Echeverry C, Dajas F, Manta E.

Simposio

Neuroprotectant flavonoids: multitarget model molecules for protection in the ischemic process , 2003

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Chile; *Nombre del evento:* II Symposium: Mechanisms for neurodegenerative disorders; *Nombre de la institución promotora:* Neurotoxicity Society

Simposio

X NAPRECA SYMPOSIUM ON NATURAL PRODUCTS , 2003

Tipo de participación: Conferencista Invitado, *Carga horaria:* 2

Referencias adicionales: Etiopía; *Nombre del evento:* X NAPRECA SYMPOSIUM; *Nombre de la institución promotora:* NATURAL PRODUCTS RESEARCH IN EASTERN AFRICA

Palabras clave: natural products

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Simposio

Conferencia: Mechanisms of nicotinic cholinergic neuroprotection in experimental parkinsonism. , 2001

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Italia; *Nombre del evento:* Symposium: The decade of the brain at the C. Mondino Foundation.;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

F. Dajas, JA Abin, G. Costa, R. McGregor, J. Urbanavicius. (invitación)

Simposio

Has nicotine a protective role against 6-OHDA neurotoxicity? , 2001

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Chile; *Nombre del evento:* Neurotoxicity meeting: mechanisms for neurodegenerative disorders.;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

F. Dajas, Juan A. Abin, Gustavo Costa Pucón, Chile, March 16-18, 2001, Abstracts pp. 15, 2001 (Conferencia por invitación)

Simposio

Intercontinental scientific quorum , Natural Products , 2001

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Etiopía; *Nombre del evento:* Intercontinental scientific quorum , Natural Products; *Nombre de la institución promotora:* AFASSA

Simposio

Neuroprotection by cholinergic and antioxidant mechanism in experimental parkinsonism , 2000

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Italia; *Nombre del evento:* Parkinson Disease and other movement disorders.; *Nombre de la institución promotora:* Universidad de Parvia
Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Parkinson Disease and other movement disorders. Pavia, Italia mayo 28-30, 2000. F. Dajas, G. Costa, A. Abin. (Conferencia por invitación)

Simposio

Actividad neuroprotectora in vitro y toxicidad de extractos acuosos procedentes de 3 especies de algas del género Halimeda , 1999

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Cuba; *Nombre del evento:* IV Simposio Internacional de Plantas Medicinales, Ciencia y Homeopatía, ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Rivera, F.; Castañeda, O.; Vidal, A.; Fallarero, A.; Echeverry, C. ; Dajas, F. IV Simposio Internacional de Plantas Medicinales, Ciencia y Homeopatía, Hotel Neptuno. La Habana, Cuba, Octubre 1999 Antioxidant activity on seaweed aqueous extracts from the Caribbean sea: application on neuroprotection. Rivera, F.; Fallarero, A.; Castañeda, O.; Dajas, F.; Vidal, A. Congreso :Estrés oxidativo en biomedicina. Instituto de Investigaciones Biomédicas "Victoria de Girón" La Habana. Cuba 26 – 29 Noviembre, 1999

Simposio

Antioxidant activity of aqueous extracts of seaweeds from the Caribbean Sea. , 1999

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Holanda; *Nombre del evento:* Simposio "2000 years of Natural Product Research: Past, Present and Future" ;

Blasina F., Castañeda O., Rivera F., Vidal A., Fwernández R., Davyt D., Manta E., Dajas F. Simposio "2000 years of Natural Product Research: Past, Present and Future" Amsterdam , 1999.

Simposio

Simposio "2000 years of Natural Product Research: Past, Present and Future" Amsterdam , 1999. , 1999

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Holanda; *Nombre del evento:* Simposio "2000 years of Natural Product Research: Past, Present and Future" Amsterdam , 1999. ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Simposio

First international sumposium on natural products research in three continents. , 1999

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* First international sumposium on natural products research in three continents.;

Palabras clave: natural products

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Fallarero, A.; Rivera, F.; Sánchez, L.; Castañeda, O.; Vidal, A. and Dajas, F. Comparison of the antioxidant activity in aqueous extracts of two seaweed species from the Caribbean sea: Halimeda incrassata and Bryothamnium triquetum. First international sumposium on natural products research in three continents. Montevideo, Uruguay, Noviembre 1999 Organizador del Simposio

Simposio

Comparaison of the activity in aqueous of two seaweed species from the Caribbean sea: Halimeda incrassata and Bryothamnium triquetum , 1999

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* First international sumposium on natural products research in three continents;

Montevideo

Simposio

Some actions of Fasciculin related to the non cholinergic functions of acetylcholinesterase , 1997

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Italia; *Nombre del evento:* VI International Symposium:"Neurotoxins in Neurobiology" ;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

VI International Symposium:"Neurotoxins in Neurobiology" Septiembre 1997, Paraelios, Italia. Co-organizador

Simposio

Free radical assessment for the determination of antioxidant activity in plants , 1996

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Brasil; *Nombre del evento:* XXI Brazilian Symposium on Medicinal Plants;;

Palabras clave: oxidative stress

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Septiembre 1996, Florianópolis, Brasil. (Conferencia por invitación)

Simposio

Fasciculin blocks cholinergic transmission in acentral nervous system synapsis , 1995

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Puerto Rico; *Nombre del evento:* V International Symposium on Neurotoxins in neurobiology; *Nombre de la institución promotora:* Universidad de Puerto Rico

Palabras clave: fasciculin

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Co-organizador de Simposio Internacional . Conferencia. Co-autores: Costa G, Emmet S, Dajas Bailador F.

Simposio

Effects of striatal acetylcholinesterase inhibition on basal and evoked dopamine release , 1994

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Estados Unidos; *Nombre del evento:* The cholinergic synapse:structure, function and regulation; *Nombre de la institución promotora:* University of Maryland

Palabras clave: acetylcholinesterase inhibition; dopamine; basal ganglia

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Poster Co-autores: Costa G, Bonilla C, Dajas Bailador F.

Simposio

Trends in Natural Products Research: Prospects for pharmacological and agrochemical applications , 1993

Tipo de participación: Expositor oral,

Referencias adicionales: Paraguay; *Nombre del evento:* Trends in Natural Products Research: Prospects for pharmacological and agrochemical applications;

Palabras clave: productos naturales

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Organizador del Simposio en que se fundó LANBIO

Simposio

Comparative acetylcholinesterase inhibitor potency of fasciculin in the Central Nervous System , 1993

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Inglaterra; *Nombre del evento:* IV International Symposium Neurotoxins in Neurobiology; *Nombre de la institución promotora:* University of Bath

Palabras clave: acetylcholinesterase inhibition; fasciculin

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Co-organizador, Simposio internacional, Conferencia.

Simposio

Screening and characterization of Central Nervous System bioactive natural compounds , 1993

Tipo de participación: Expositor oral,

Referencias adicionales: Paraguay; *Nombre del evento:* Trends in Natural Products Research: Prospects for pharmacological and agrochemical applications;

Palabras clave: fasciculin

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Simposio de Productos naturales donde se funda LANBIO (Red Latinoamericana para la investigación en Productos Naturales Bioactivos)

Simposio

Behavioral effects of the inhibition of Central Nervous System acetylcholinesterase , 1992

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Cuba; *Nombre del evento:* Bioactive substances from marine organisms; *Nombre de la institución promotora:* Universidad de la Havana

Palabras clave: fasciculín

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Simposio

Fasciculín, central nervous system effects , 1992

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Brasil; *Nombre del evento:* IVth Pan american Symposium on animal, plant and microbial toxins; *Nombre de la institución promotora:* University of Campinas

Palabras clave: fasciculín

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Fajas F., Conferencia

Simposio

Central pharmacological profile of fasciculín , 1992

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Italia; *Nombre del evento:* Neurotoxicological aspects of pesticides and neurotoxins. ; *Nombre de la institución promotora:* University of Tor Vergata, Roma

Palabras clave: fasciculín

Simposio

Fasciculín as a tool to identify different pools of acetylcholinesterase in the central nervous system , 1991

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* III International Symposium Neurotoxins in Neurobiology; *Nombre de la institución promotora:* IIBCE

Simposio

Natural occurring compounds that affect neurotransmission. , 1991

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Argentina; *Nombre del evento:* Natural occurring compounds that affect neurotransmission.;

Palabras clave: fasciculín

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Organizador y Presidente del Comité de Organización Internacional. Simposio apoyado por IFS (International Foundation for Science).

Simposio

Fasciculíns, polypeptides that inhibit acetylcholinesterase , 1988

Tipo de participación: Expositor oral,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Second Neurotoxins in Neurobiology International Symposium; *Nombre de la institución promotora:* IIBCE

Palabras clave: fasciculín

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Segundo Simposio International neurotoxinas en neurobiología, organizado desde Uruguay, por el Departamento de Neuroquímica

Simposio

Changes in sensitivity to tyramine after Moclobemide treatment in depressed patients , 1987

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Argentina; *Nombre del evento:* Changes in sensitivity to tyramine after Moclobemide treatment in depressed patients;

Palabras clave: moclobemida

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Simposio

Fasciculíns, polypeptide inhibitors of acetylcholinesterase , 1987

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Venezuela; *Nombre del evento:* Neurotoxins as tools in neurochemistry;

Palabras clave: fasciculín

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Dajas F, Bolioli B, CerveZansky C, Silveira R, Barbeito L

Taller

Antioxidant activity in tropical seaweeds , 1997

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Cuba; *Nombre del evento:* II Taller: La bioquímica en la biotecnología marina;

Castañeda O, Echeverry C, Valdés O, Rivera F, Areces a, Reyes M, Manta E, Dajas F, La Habana

Taller

Fasciculin as a tool to study the role of acetylcholinesterase in the brain , 1990

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Fundamental neurobiology;

Palabras clave: fasciculin

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Encuentro

V Jornadas de Bioquímica y Biología Molecular , 2006

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* V Jornadas de Bioquímica y Biología Molecular;

Palabras clave: flavonas

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Comunicación: Un modelo de muerte neuronal oxidativa para el estudio de los mecanismos de protección por flavonas. Arredondo F., Echeverry C., Blasina F., Vaamonde L., Dajas F.

Encuentro

Políticas de ciencia y tecnología en Europa y el Mercosur , 2006

Tipo de participación: Expositor oral,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Políticas de ciencia y tecnología en Europa y el Mercosur; *Nombre de la institución promotora:* Asociación ProCiencia, Fundación Zonamérica

Palabras clave: ciencia, políticas

Encuentro

Encuentro Regional de Ciencia y Tecnología , 2005

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Encuentro Regional de Ciencia Tecnología y Sociedad; *Nombre de la institución promotora:* PROCENCIA

Palabras clave: POLÍTICA CIENTÍFICA

Encuentro

Biotecnología de Productos/Recursos Naturales , 2005

Tipo de participación: Moderador,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Encuentro Regional de Ciencia Tecnología y Sociedad;

Palabras clave: productos naturales

Encuentro

Capacidad de la quercetina y derivados para proteger células de PC 12 del daño oxidativo , 2000

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Encuentro anual de Jóvenes Biólogos.;

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

L. Lafon, F. Blasina, A. Fernandez, L. Ferrando, H. Heinsen, F. Dajas. Div. NQ, Cátedra de Farmacognosia, Facultad de Química

Encuentro

Nicotina y neuroprotección en un modelo experimental de Parkinson. , 2000

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Encuentro Anual de Jóvenes Biólogos;

Abin A, Costa G, Mc Gregor R, Urbanavicius J, Dajas F

Encuentro

Flavonoides y derivados semisintéticos como moléculas neuroprotectores. , 2000

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Encuentro Anual de Jóvenes Biólogos ;

Rivero F, Dajas F

Encuentro

Cross cultural studies of suicide and mental disorder , 1996

Tipo de participación: Panelista,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Conference summing up 10 years of bilateral research cooperation; *Nombre de la institución promotora:* SAREC

Palabras clave: suicidio

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Encuentro

PAN (Advanced program in Neuroscience) , 1993

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Brasil; *Nombre del evento:* PAN (Advanced program in Neuroscience);

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Conferencia: Fasciculina en el sistema nervioso central.

Encuentro

Acute and chronic inhibition of AChE by Fasciculin in an ocular model , 1989

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Portugal; *Nombre del evento:* XII Meeting of the International Society for Neurochemistry;

Palabras clave: fasciculin

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Silveira R, Mazzella J, Stjerschantz, Dajas F

Otra

Insubria summer school of clinical psychopharmacology , 2013

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Italia; *Nombre del evento:* SUMMER SHOOLOF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY; *Nombre de la institución promotora:* UNIVERSIDAD DE INSUBRIA, VARSE, ITALIA

Palabras clave: medicinal plants; neurofarmacología; productos naturales

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias / Neuroquímica

Sitio web de la Conferencia: https://www.youtube.com/watch?v=blqGzitCtcw&list=PL9wdu0_Er9E0BmqGBhKciv2X0Pgs3mFA-&index=12

Otra

Curso pedeciba: abordajes preclínicos para el estudio de la neurotransmision en el sistema nervioso central , 2012

Tipo de participación: Expositor oral,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* CURSO PEDECIBA: ABORDAJES PRECLÍNICOS PARA EL ESTUDIO DE LA NEUROTRANSMISION EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL; *Nombre de la institución promotora:* PEDECIBA

Palabras clave: Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

CURSO MAESTRÍA NEUROCIENCIAS, PEDECIBA

Otra

Diplomado III en Neurofarmacología , 2012

Tipo de participación: Conferencista Invitado, *Carga horaria:* 2

Referencias adicionales: Chile; *Nombre del evento:* Diplomado III en Neurofarmacología; *Nombre de la institución promotora:* Depto. Farmacología, Facultad de medicina, Universidad de Chile, Santiago

Palabras clave: Neurociencias

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Conferencia: Neurprotection and plasticity inn the nervous system

Otra

Curso Internacional Recursos Naturales y su aplicación en Neurobiología , 2010

Tipo de participación: Conferencista Invitado, *Carga horaria:* 6

Referencias adicionales: Perú; *Nombre del evento:* Curso internacional Recursos naturales y su aplicación en Neurobiología.; *Nombre de la institución promotora:* Universidad de San Marcos

Palabras clave: productos naturales; Neurociencias

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Otra

Antioxidant and neuroprotection activities from natural compounds: Criteria for Biological Testing , 2002

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Etiopía; *Nombre del evento:* Intercontinental scientific quorum ;

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / neurociencias

Dajas F Adis Abeba, Etiopía, Junio 29, 2002 (Conferencia por invitación)

Otra

Lipid peroxidation after hypoxia-reoxygenation in the adult rat brain , 1997

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* segunda Escuela Internacional de Verano de Neurociencias;

Echeverry C, Silveira R, Dajas F, Reyes-Parada M Montevideo-Punta del Este

Otra

Lipoperoxidación luego de un estrés oxidativo (hipoxia-reoxigenación) en cerebro de rata adulta , 1997

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* VIII Jornadas Científicas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias;

Echeverry C, Silveira R, Dajas F, Reyes-Prada M Punta del Este

Otra

Evaluación de efectos protectores de un alcaloide de origen natural del *Peumus boldus molina*, sobre la línea celular PC12 , 1997

Tipo de participación: Expositor,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* VIII Jornadas Científicas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias;

Blasina F, Fernández A, Silveira R, Dajas F. Punta del Este

Indicadores de producción

<i>Producción bibliográfica</i>	102
<i>Artículos publicados en revistas científicas</i>	84
Completo (Arbitrada)	84
<i>Artículos aceptados para publicación en revistas científicas</i>	0
<i>Trabajos en eventos</i>	0
<i>Libros y capítulos de libros publicados</i>	11
Libro publicado	1
Capítulo de libro publicado	10
<i>Textos en periódicos</i>	7
Periodicos	4
Revista	3
<i>Documentos de trabajo</i>	0
<i>Producción técnica</i>	6
<i>Productos tecnológicos</i>	6
Con registro o patente	4
Sin registro o patente	2
<i>Procesos o técnicas</i>	0
<i>Trabajos técnicos</i>	0
<i>Otros tipos</i>	0
<i>Evaluaciones</i>	20
Evaluación de Proyectos	9
Evaluación de Publicaciones	8

Evaluación de Convocatorias Concursables	3
<i>Formación de RRHH</i>	17
<i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones concluidas</i>	17
Tesis de maestría	10
Tesis de doctorado	5
Iniciación a la investigación	2
<i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones en marcha</i>	0

Sistema Nacional de Investigadores

Sistema Nacional de Investigadores