

# LABORATORIOS

## (INFORMES DE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS)

### **Fisiología Molecular**

*Jefe: Dra. Alicia Ponte-Sucre de Vanegas*

### **Fisiología Respiratoria**

*Jefe (E): Dra. Dolores Moreno C.*

### **Genética Humana y Experimental**

*Jefe: Dr. Venancio Simosa*

### **Investigaciones Metabólicas y Nutricionales**

*Jefe: sin designar*

### **Biología Molecular toxinas y receptores**

*Jefe: Dr. Adolfo Borges S.*

### **Neuroendocrinología Comparada**

*Jefe: Dra. Daissy Marcano*

### **Neuroquímica Clínica, Neurofarmacología y Medicina Psicosomática**

*Jefe: Dr. Fuad Lechin*

### **Biología Celular del Endotelio**

*Jefe: Dra. Zury Domínguez*

### **Contractilidad Miocárdica**

*Jefe (E): Dr. Antonio D'Alessandro*

### **Investigaciones Cardiovasculares**

*Jefe: Dra. Candelaria Alfonso Pérez*

### **Bioterio**

*Jefe: Dr. Manuel Moya A.*

## **LABORATORIO DE FISIOLÓGÍA MOLECULAR CANTERA DE RECURSOS HUMANOS**

Alicia Ponte-Sucre<sup>1</sup>, Maritza Padrón Nieves<sup>2</sup> y Emilia Díaz López<sup>1</sup>  
Cátedras de <sup>1</sup>Fisiología y <sup>2</sup>Farmacología y Toxicología  
Escuela Luis Razetti, Instituto de Medicina Experimental  
Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela  
aiponte@gmail.com

### **Resumen**

En este escrito se resume la labor cumplida por los estudiantes de pregrado que en los últimos cinco años completaron su formación académica realizando investigación en el Laboratorio de Fisiología Molecular.

**Palabras Clave:** Laboratorio de Fisiología Molecular, Instituto de Medicina Experimental, Investigación académica, Recursos humanos, Investigación universitaria, UCV, Venezuela.

## **Laboratory of Molecular Physiology Spring of Human Resources**

### **Abstract**

This paper summarizes the work performed by undergraduate students during the last five years, with the aim of completing their academic education and career doing research in the Laboratory of Molecular Physiology.

**Keywords:** Laboratory of Molecular Physiology, Institute of Experimental Medicine, Academic Research, Human Resources, University Research, UCV, Venezuela.

### **Informe**

Intrínseca a la actividad universitaria es la labor de formación de los recursos humanos que el país necesita. El fomento y desarrollo del pensamiento libre, tolerante y diverso se consolida en nuestros estudiantes a través del proceso enseñanza-aprendizaje, pero también a través de su participación en labores de investigación y de extensión. En las áreas de las ciencias de la salud, el estudiante (futuro profesional) necesita adquirir competencias académicas que le permitan enfrentar los retos propios de su profesión de forma racional, y fundamentar sus diagnósticos clínicos en la argumentación científica que sustenta el conocimiento de los estados de salud y enfermedad.

En el caso de los estudiantes del pregrado de la Facultad de Medicina es por lo tanto esencial propiciar su incorporación a actividades de investigación básicas y/o aplicadas en el área de su interés, con el objetivo de permitirles desarrollar habilidades y destrezas intelectuales cardinales para su incorporación y éxito en el mundo cambiante y competitivo en el cual les toca ejercer su profesión. Esta labor se cumple en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela a través del requisito de un trabajo especial de grado al culminar sus estudios de pregrado, o mediante el Programa de Estímulo al Estudiante Investigador

*Es indudable que el gran tema de las universidades en cuanto al desarrollo de los recursos humanos tiene que ver con el estamento académico.*

*Éste es el elemento central que permite el desempeño del trabajo de docencia, investigación y extensión, que se vincula a cualquier institución universitaria, independiente del carácter de sumisión: nacional o regional, de espíritu tolerante o destinado a la propagación de una determinada fe espiritual, con tareas privadas o públicas, etc.*

*Luis A. Riveros, Rector de la Universidad de Chile,  
29 de julio de 1999*

ofrecido por la Coordinación de Investigación, para aquellas carreras que no tienen como requisito este trabajo especial de grado.

El laboratorio de Fisiología Molecular del Instituto de Medicina Experimental, cumple desde su fundación en 1994 una labor tesonera en este sentido, con estudiantes de las carreras de Bioanálisis y Medicina, al orientar a los diversos discípulos en el diseño y la realización de sus proyectos de investigación, garantizar el financiamiento del proyecto de investigación escogido para su ejecución, orientar y apoyar financieramente a los estudiantes para que asistan a eventos científicos nacionales e internacionales que redunden en beneficio de su formación académica, y garantizar la inclusión de los estudiantes como coautores de los trabajos que se publiquen.

En este escrito se resume la labor cumplida por los estudiantes que bajo esta condición pertenecieron al Laboratorio de Fisiología Molecular en los últimos cinco años.

Durante el período 2010-2015 tuvimos la dicha de contar con los estudiantes de la Escuela de Medicina Luis Razetti Oriana Vanegas, Michelle Giammarresi, Adrián Silva y Anthony Febres y las estudiantes de la Escuela de Bioanálisis Ana Karina Zacarías y Stefany Pérez. Caso especial es el de Arturo Ríos, quien no culminó sus labores de investigación en el laboratorio, pero sus resultados están incluidos en una publicación. Hoy en día todos son profesionales que ejercen exitosamente las labores propias de su profesión, como es el caso de Ana Karina, Stefany y Adrián, o están culminando el artículo 8 de la carrera de medicina, como es el caso de Michelle, o están en la vía de la especialización, como es el caso de Oriana y de Anthony.

Todos fueron miembros del Laboratorio de Fisiología Molecular por al menos dos años, período en el cual demostraron su alto nivel de compromiso y dedicación a las múltiples tareas que les correspondía realizar y que incluyen pasantías de pregrado, internados rotatorios, materias electivas, y adicionalmente, sus labores de investigación. Los trabajos realizados por ellos se enmarcan dentro de las líneas de investigación del Laboratorio de Fisiología Molecular a saber: Interacción parásito-hospedero en Leishmania y Desarrollo de fármacos contra Leishmania y Trypanosoma.

### **Interacción parásito-hospedero en Leishmania**

Los fenómenos que subyacen la motilidad de Leishmania constituyen un proceso fisiológico fundamental para el desarrollo de una infección exitosa. Ellos se basan en procesos de taxis. La quimiotaxis es por lo tanto un mecanismo esencial para la supervivencia de Leishmania en su hospedero (invertebrado y vertebrado), puesto que permite al parásito modular la respuesta fisiológica del hospedador en la piel infectada y promover su supervivencia o permitir la migración del parásito hacia sus fuentes nutricionales. La motilidad se relaciona con la biología celular del parásito; en la piel con los niveles de moléculas mediadoras (ej. citoquinas, neuropéptidos, etc.) que afectan el proceso infeccioso, en el vector con los niveles y la calidad de nutrientes presentes en el mismo.

Los trabajos desarrollados por Oriana Vanegas y Michelle Giammarresi son pioneros al incluir un análisis del papel de los neuropéptidos presentes en piel y sus receptores específicos, en el reconocimiento, taxis, internalización, y proceso de infección por Leishmania (Vanegas. 2011; y Giammarresi. 2015). Los resultados encontrados nos ayudan a comprender los mecanismos fisiológicos implicados en el proceso inflamatorio que se presenta en la piel e identificar moléculas -del parásito-, que podrían afectar la interacción

parásito-hospedador y eventualmente ser utilizadas como herramientas para disminuir la internalización del parásito por la célula hospedera, y de esta forma, la infección. Oriana Vanegas fue merecedora al premio al mérito estudiantil por sus trabajos de investigación en los años 2009 y 2010 y Michelle Giammarresi en los años 2012 y 2014. El trabajo de Oriana Vanegas ha contribuido a varias publicaciones del Laboratorio de Fisiología Molecular (Díaz *et al.* 2011; 2013; 2015).

Los trabajos desarrollados por Ana Karina y Stefany son pioneros en incluir un análisis novedoso del problema que representa la infección por *Leishmania* en sus etapas iniciales (Zacarias *et al.* 2014). Su aporte fue el estudio, por primera vez, del efecto de algunos aminoácidos sobre la quimiotaxis de *Leishmaniaspp*, y sobre los cambios morfológicos que pudieran provocar las variaciones osmóticas en el medio, cuando los promastigotes son expuestos a concentraciones quimiotácticas de dichos aminoácidos. Este abordaje podría profundizar los conocimientos existentes relacionados con los cambios sufridos por *Leishmania* frente al impacto osmótico. Este proyecto fue innovador en cuanto a la hipótesis de que los aminoácidos no solamente participarían en el metabolismo de *Leishmania*, sino que podrían afectar su motilidad y morfología. El trabajo de Ana Karina Zacarías y Stefany Pérez ha contribuido a una publicación del Laboratorio de Fisiología Molecular (Díaz *et al.* 2015).

### **Desarrollo de fármacos contra *Leishmania* y *Trypanosoma***

Los trabajos desarrollados por Adrián Silva han consolidado un área de trabajo del laboratorio que tiene como finalidad identificar nuevas herramientas terapéuticas contra *Leishmania* y caracterizar su actividad y mecanismo de acción contra dianas específicas en contra de estos parásitos (Silva. 2014). El enfoque principal de esta investigación ha sido además la comprensión de los mecanismos fisiológicos responsables de la susceptibilidad a fármacos, o resistencia a ellos, en este parásito metabólicamente flexible. Adrián Silva fue merecedor al premio al mérito estudiantil por sus trabajos de investigación en los años 2011 y 2012. El trabajo de Adrián Silva ha contribuido a varias publicaciones del Laboratorio de Fisiología Molecular (Díaz *et al.* 2013; Alcázar *et al.* 2014).

Los trabajos desarrollados por Anthony Febres son pioneros al incluir la identificación en *Leishmania* de proteínas específicas de humano, haciendo uso de métodos bioquímicos y el manejo de herramientas bioinformáticas para la realización de análisis *in silico*, con la finalidad de identificar en el genoma y el proteoma teórico del parásito alineamientos probables con las secuencias de los ortólogos humanos de las RAMPs, proteínas asociadas a los receptores de neuropéptidos, cuya expresión en eucariotas inferiores no ha sido demostrada previamente (Febres. 2015). Este análisis permitirá dilucidar eventos biológicos pertinentes a la vida del parásito, extrapolables a la comprensión de los mecanismos que garantizan la supervivencia del parásito en el hombre y que podrían servir como dianas para el diseño de medicamentos. Anthony Febres fue merecedor al premio al mérito estudiantil por sus trabajos de investigación en los años 2012 y 2014.

En resumen, la labor desarrollada por los estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina en los últimos cinco años en el Laboratorio de Fisiología Molecular (IME) ha contribuido a la comprensión de los mecanismos fisiológicos responsables de la resistencia a los medicamentos y la susceptibilidad a los mismos, así como al estudio de los procesos de taxis que se disparan durante la interacción parásito-hospedero, todo ello mediante la integración del uso de herramientas de bioquímica, biofísica, biología celular y la farmacología.

## Referencias

- ALCAZAR W, SILVA LÓPEZ A, ALAKURTTIS, TUONONEN ML, YLI-KAUHALUOM J, PONTE-SUCRE A., (2014). Betulin derivatives impair Leishmaniabraziliensis viability and host-parasite interaction. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22:6220-6226.
- DÍAZ E, KÖHIDAI L, RÍOS A, VANEGAS O, PONTE-SUCRE A., (2011). Ensayos de quimiotaxis in vitro en Leishmaniasp. Evaluación de la técnica de los capilares-dos cámaras en promastigotes. *Revista de la Facultad de Farmacia UCV* 74: 31-40.
- DÍAZ E, KÖHIDAI L, RÍOS A, VANEGAS O, SILVA A, SZABÓ R, MEZ G, HUDECZ H, PONTE-SUCRE A., (2013). Leishmaniabraziliensis: Cytotoxic and chemotactic effects of branched chain polypeptide conjugates with poly [L-Lysine] backbone. *Experimental Parasitology*, 135(1):134-141.
- DIAZ E, ZACARIAS AK, PÉREZ S, VANEGAS O, KÖHIDAI L, PADRÓN-NIEVES M, PONTE-SUCRE A., (2015). Effect of aliphatic, monocarboxylic, dicarboxylic, heterocyclic and sulphur-containing amino acids on Leishmaniasp. chemotaxis. *Parasitology* 142(13):1621-1630.
- FEBRES A., (2015). Identificación in vitro y caracterización in silico de un homólogo de ramp-2 en Leishmania y otrostripanosomatídeos. Trabajo de grado para optar al título de grado con honores, pregrado en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
- GIAMMARRESI M., (2015). Papel de los receptores de NPY, VIP, CGRP y SP en la respuesta quimiotáctica inducida en Leishmania (viannia) braziliensis. Trabajo de grado para optar al título de grado con honores, pregrado en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
- SILVA LÓPEZ, A., (2014). Evaluación in vitro de la actividad de derivados del ácido betulínico en la interacción parásito-hospedero en Leishmaniabraziliensis. Trabajo de grado para optar al título de grado con honores, pregrado en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
- VANEGAS, O., (2011). Efecto de los aminoácidos (DL-Alanina, L-Prolina, L-Glutamina) y los neuropéptidos (CGRP, VIP, NPY, SP) sobre la quimiotaxis in vitro de Leishmaniabraziliensis. Trabajo de grado para optar al título de grado con honores, pregrado en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
- ZACARIAS, AK, PÉREZ, S., (2014). Efecto de los aminoácidos alifáticos monocarboxílicos, dicarboxílicos, heterocíclicos y sulfurados sobre la quimiotaxis en Leishmaniasp. Trabajo de grado para optar al título de grado con honores, pregrado en Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

## **LABORATORIO DE GENÉTICA HUMANA Y EXPERIMENTAL**

*Jefe: Dr. Venancio Simosa*

### **Resumen**

Este Laboratorio fue creado en 1978, permaneciendo actualmente como uno de los pocos laboratorios que opera en el país y que ofrece sus servicios a muy bajo costo: Consulta de asesoramiento genético, y ensayos de cariotipo en sangre periférica, líquido amniótico, cordón umbilical y en biopsias gonadales.

**Palabras Clave:** Genética, cariotipo, sangre periférica; líquido amniótico; cordón umbilical; la biopsia gonadal; consulta de asesoramiento genético.

### **Laboratory of Human Genetics and Experimental**

#### **Abstract**

This Laboratory was created in 1978, remains one of the few currently operating in the country that offers very low cost: consultation genetic counseling and tests like karyotype in peripheral blood, amniotic fluid, umbilical cord, and gonadal biopsies.

**Keywords:** Genetic, karyotype, peripheral blood; amniotic fluid; umbilical cord; gonadal biopsies; consultation genetic counseling.

#### **Informe**

El Laboratorio de Genética del IME fue creado bajo la denominación de Centro Nacional de Genética Humana y Experimental por el entonces Director del IME, hoy fallecido, Dr. Enrique Pimentel, y un grupo de ilustres Profesores de la Escuela Luis Razetti de la Facultad de Medicina, en abril de 1978, a través de un Acta Convenio entre el MSAS y la UCV. Sus objetivos fueron desarrollar un Laboratorio de Citogenética con labores científicas y docentes, rama de la Genética que apenas tenía unos 8 años de desarrollo en nuestro país y otros tantos en el resto del mundo.

*En la actualidad presenta las siguientes características:*

#### **MISIÓN DEL LABORATORIO**

Centro Nacional de referencia de enfermedades genéticas con labores asistenciales, docentes, de entrenamiento de personal técnico y profesional y de investigación clínica-epidemiológica. Los estudios de Laboratorio se realizan en Citogenética convencional pre y postnatal y además cuenta con una Consulta Externa de Genética Médica que incluye estudios de Ecografía Obstétrica y riesgo prenatal, además del Asesoramiento Genético.

#### **OBJETIVOS DEL LABORATORIO**

1. A nivel asistencial ofrecer la posibilidad de estudios cromosómicos pre y postnatales y la detección de malformaciones fetales no cromosómicas por ecografía en embarazos de alto riesgo a todas aquellas personas que así lo requieran. De igual forma ofrecer el asesoramiento

genético necesario en los casos de enfermedades genéticas referidos a la consulta externa. En el presente año comenzarán a realizarse estudios ecográficos en tercera dimensión ampliando así nuestra capacidad de detección de anomalías fetales in útero.

2. A nivel de investigación, se incluye la detección clínica multidisciplinaria de enfermedades génicas, caracterización de entidades monogénicas focales en el país, diagnóstico, registro y clasificación clínica-epidemiológica de síndromes monogénicos o malformativos cromosómicos y no cromosómicos y evaluación de riesgo fetal por estudios serológicos, ecográficos y citogenéticos.

3. A nivel docente, implementar programas de docencia en Genética Médica a nivel de pre y postgrados biomédicos y ofrecer el entrenamiento clínico básico a nivel técnico para el profesional de Obstetricia y Pediatría, en Genética Clínica prenatal y en Citogenética, Sindromología Clínica y Asesoramiento Genético respectivamente. Al respecto, en la actualidad contamos con la asistencia regular del personal médico asignado a la Consulta de Genética del Hospital J.M. de Los Ríos, con quienes estamos reorganizando la casuística y clasificación de enfermedades genéticas de ese centro.

### **METAS DEL LABORATORIO**

1. Expansión de los estudios de investigación y de asistencia en las áreas bioquímicas y moleculares (ADN) a través de la coordinación multidisciplinaria con otras secciones o laboratorios de nuestro Instituto y de otras Universidades.

2. Incrementar las labores docentes y de investigación a través de la capacitación y formación de un mayor número de profesionales y técnicos en las áreas de Genética Clínica y Citogenética.

3. Ofrecer la posibilidad de disponer de las muestras biológicas de nuestro laboratorio (cultivos celulares) para estudios biológicos o biomédicos avanzados de todo tipo (enzimología, bancos de tejidos, obtención de células madres, estudios de polimorfismos genéticos, estudios de ADN, etc.) en coordinación con otros laboratorios locales o nacionales.

4. Modernizar procedimientos de diagnóstico clínico a nivel prenatal con la adquisición de equipos avanzados en ecografía y en laboratorio (Ecografía en tres dimensiones, FISH, PCR, etc.). Al respecto, en el primer trimestre del 2009 comenzó el diagnóstico prenatal a través de la Ecografía Tridimensional.

### **IDENTIFICACIÓN DEL PERSONAL ADSCRITO AL LABORATORIO**

Venancio Simosa: Docente Investigador

Ricardo Hernández: Docente Investigador

Freddy González: Docente Investigador

Lina Ángel: Técnico Citogenetista

Rosamary Hoppert: Técnico Citogenetista

### **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN VIGENTES**

Detección de Genes Anormales

Anomalías cromosómicas en Líquido Amniótico

Diagnóstico prenatal de malformaciones y cromosopatías por parámetros directos ecográficos, estimación ecográfica de pliegue nucal y huesos nasales y ecografía TD

El número de consultas atendidas entre los años 2010-2014 fue de 2976 el año 2010, 2963 el año 2011, 2550 el año 2012, 2158 el año 2013 y 1850 el año 2014, siendo los Cariotipos en líquido amniótico las pruebas más practicadas.

#### **ACTIVIDADES DE EXTENSIÓN Y RELACIÓN CON OTRAS INSTITUCIONES**

1. Hospital San Juan de Dios (Asesoramiento y apoyo Técnico y de Laboratorio). Servicios de Traumatología y Ortopedia, Endocrinología y Odontopediatría.
2. Consulta de Genética del Hospital de Niños de Caracas. (Dra. Liliana Vera. Jefe del Servicio).
3. Hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar y Centro de Salud de Juan Griego, Nueva Esparta. Dra. Liliana Jolay. Dr. Otto Sánchez. Proyecto Detección de Genes y Enfermedades Focales en Venezuela.
4. Dpto. de Genética Molecular Universidad Simón Bolívar. Dra. Liliana Vera. Postgrado de Genética.
5. Proyecto de Displasia Ectodérmica "Margarita Type". Convenio de Investigación con la Universidad de Wisconsin, Madison, WI, USA.
6. Hospital General del Oeste. MPPS.
7. Hospital Pediátrico 23 de Enero.
8. Hospital Dr. Domingo Luciani. IVSS. S. de Genética. Dr. Frank Pérez.
9. Instituto Nacional de Puericultura. Consulta de Genética. MPPS.
10. Centro de Recuperación Nutricional MPPS.
11. Hospital Central de las FF.AA. Min. Defensa y Fundacardín.
12. Centros de Desarrollo Infantil a nivel Nacional. MPPE.
13. Hospital Universitario de Caracas. Dra. Isabel Fernández. Genética (\*).

Todos estos Centros utilizan nuestro Laboratorio como Unidad de Referencia y Contra referencia de enfermedades genéticas, asesoría genética o evaluación en el sitio.

#### **ACTIVIDAD DOCENTE**

Dr. Venancio Simosa:

Genética Médica Básica. Facultad de Odontología  
UCV. Postgrados de Odontopediatría y de Ortodoncia.  
Hospital General del Oeste. Pediatría. UCV  
Hospital de Niños Dr. J.M. de Los Ríos

Dr. Freddy González y Dr. Venancio Simosa

## **LABORATORIO DE INVESTIGACIONES METABÓLICAS Y NUTRICIONALES**

### **Resumen**

Este laboratorio fue creado en 1978, y su jefe inicial fue el Dr. Francisco De Venanzi. La línea de investigación de este laboratorio fue la nutrición, metabolismo y endocrinología, haciéndose énfasis en el problema de bocio endémico en Venezuela y su prevención a través de la yodación de la sal, el metabolismo de los carbohidratos y la diabetes. En la actualidad, este laboratorio está esperando la reposición de personal para continuar con sus funciones.

**Palabras Clave:** bocio; diabetes; deficiencia de fósforo; investigaciones metabólicas.

### **Laboratory of Metabolic and Nutritional Research**

#### **Abstract**

This laboratory was created in 1978, and its initial chief was Dr. Francisco De Venanzi. The research of this laboratory was nutrition, metabolism and endocrinology, making emphasis on the problem of endemic goiter in Venezuela and prevention through the iodization of salt, carbohydrate metabolism and diabetes. Currently, this laboratory is awaiting replacement staff to continue with its duties.

**Keywords:** goiter; diabetes; phosphorus deficiency; metabolic investigations.

#### **Informe**

Este laboratorio fue creado en 1978, y su Jefe inicial fue el Dr. Francisco De Venanzi, teniendo como otros integrantes la Dra. Candelaria Alfonso, el Dr. Bolívar Pereyra y la Dra. Jinny Sánchez, contando con la ayuda técnica del Lic. Francisco Peña Perelli; y la Lic. Elinor D'Andrade. De un total de 99 publicaciones de este grupo, las primeras 20 y las dos últimas están relacionadas con el área de la Nutrición.

En 1956, De Venanzi junto con Roche y Coll-García, publican un artículo sobre la planificación de un Programa de Profilaxis del Bocio Endémico en Venezuela, a través de la yodificación de la sal de consumo humano, el cual fue puesto en vigencia por ENSAL en 1976, y su evaluación comenzó a realizarse en 1984 en un programa en conjunto entre el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel y este Laboratorio dirigido por De Venanzi en el Instituto de Medicina Experimental. De Venanzi y su grupo legaron unas 16 comunicaciones en el campo de la deficiencia de yodo y el bocio endémico en Venezuela (Roche *et al.* 1958).

La investigación sobre el metabolismo de los carbohidratos y la diabetes, así como las relaciones existentes entre el fósforo inorgánico que circula en el plasma y la utilización de los azúcares por los diferentes órganos tomando en cuenta los efectos de hormonas como la

insulina y el glucagon, fue el tema por el que De Venanzi mostró singular preferencia.

La presencia de una ampliamente difundida deficiencia de fósforo y de calcio en el ganado de Los Llanos venezolanos quedó bien demostrada por De Venanzi. (De Venanzi *et al.* 1988).

Por último H. Finol *et al.* 2001, demuestran diversas alteraciones en las estructuras subcelulares de fibras musculares aisladas del músculo extensor digitorum longus (EDL) de ratas sometidas a dietas deficientes de fósforo, modelo experimental que puede acercarse a la deficiencia de fósforo y de calcio en el ganado de Los Llanos venezolanos.

En la actualidad, este laboratorio está esperando la reposición de personal para continuar con sus funciones.

## Referencias

ROCHE M, DE VENANZI F. 1958. Estudio sobre el bocio endémico venezolano. Revista de la Sociedad Colombiana de Endocrinología. 2: 123-136

DE VENANZI, F.; PEÑA, F.; ALFONZO, C. ; D' ANDREA, E. 1988. Contenido de fósforo y calcio y densidad en el hueso del ganado bovino de ciertos estados de Venezuela. Su posible relación con el Síndrome Parapléjico. Interciencia. 13:138-190.

FINOL H, DE VENANZI†, BOLÍVAR PEREYRA, ALFONSO C , SÁNCHEZ J 2001. Effects Of Phosphorus Deficiency On The Ultrastructure Of The Rat Fast Twitch Skeletal Muscle. Interciencia. 26: 62-67.

## **LABORATORIO DE NEUROQUÍMICA CLÍNICA, NEUROINMUNOFARMACOLOGÍA Y MEDICINA PSICOSOMÁTICA**

*Jefe: Dr. Fuad Lechín*

### **Resumen**

Hemos podido concluir que un desbalance entre la actividad de los núcleos centrales A5 (productor de Norepinefrina) y C1 (responsable de la producción de Epinefrina por parte de las glándulas suprarrenales), explican la fisiopatología de dos síndromes como son: La Anorexia Nervosa y el Hiperinsulinismo. Este binomio autonómico y antagónico ha sido también observado en muchas otras entidades nosológicas estudiadas por nosotros desde hace más de 20 años.

**Palabras Clave:** Actividad Simpática Neural y Adrenal; Anorexia Nervosa; Hiperinsulinismo.

## **CLINICAL LABORATORY NEUROCHEMISTRY, NEUROINMUNOPHARMACOLOGY AND PSYCHOSOMATIC MEDICINE**

### **Abstract**

Both pathophysiological syndromes Anorexia Nervosa and hyperinsulinism depend on an imbalance between the activity of the central cores A5 (producer Norepinephrine) and C1 (responsible for the production of epinephrine by the adrenal glands). This regional and antagonistic pairing has been observed in other disease entities that has been studied by us since more 20 years.

**Keywords:** Sympathetic Neural Hyperactivity Syndrome, Adrenal Sympathetic Hyperactivity Syndrome, Anorexia Nervosa and hyperinsulinism.

### **Informe**

Este Laboratorio fue creado en 1978 a los fines de estudiar y descubrir los desórdenes fisiológicos neuroquímicos y neuroautonómicos que subyacen en las diferentes enfermedades y lograr implementar tratamientos orientados científicamente. Esto ha permitido haber encontrado tratamientos neurofarmacológicos eficaces en una serie de afecciones: Asma Bronquial, Hipertensión Esencial, Hiperinsulinismo, Depresión, Psicosis, Miastenia Gravis, Esclerosis Múltiple, Rectocolitis Ulcerativa, Enfermedad de Crohn, Anorexia Nervosa y otras.

En los últimos 5 años nuestras investigaciones han permitido demostrar la existencia de dos grandes vertientes neuroautonómicas responsables de la mayoría de los procesos patológicos que afectan al ser humano: Síndrome de Hiperactividad Simpática Neural y Síndrome de Hiperactividad Simpática Adrenal. Ejemplo de ello son los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en las dos puestas afecciones clínicas: Anorexia Nervosa e Hiperinsulinismo.

Ambas son dependientes de opuestos desordenes neuroendocrinos, neurofisiológicos y neuroautonómicos. La Anorexia Nervosa es dependiente de una Hiperactividad Simpática Adrenal expresada por elevadas cifras de epinefrina y bajos valores de norepinefrina en tanto que en el Hiperinsulinismo se registra una Hiperactividad Simpática Neural con un perfil opuesto al anterior, es decir: bajas cifras de epinefrina y una importante actividad de la norepinefrina. Ambos síndromes fisiopatológicos dependen de un desbalance entre la actividad de los núcleos centrales A5 (productor de Norepinefrina) y C1 (responsable de la producción de Epinefrina por parte de las glándulas suprarrenales). Este binomio autonómico y antagónico ha sido también observado en otras entidades nomológicas como en los síndromes hipertensivos tipificados como esencial y no-esencial.

Otras investigaciones permitieron profundizar dentro de los mecanismos fisiopatológicos que permiten entender la interacción Insulina vs Glucagon en el balance final de los valores de glicemia. Además, nuestras investigaciones han permitido profundizar dentro de los mecanismos referentes que permiten el funcionamiento alternativo de los núcleos antagónicos Cl(Ad) vs A5(NA). A este respecto, especial significación concierne al efecto antagonista que ejerce el amantadine, antagonista de los receptores glutámicos NMDA, sobre la actividad de el núcleo C1(Ad) responsable de la secreción de epinefrina por parte de las glándulas adrenales. Este poderoso efecto permite anular abruptamente la hiperactividad de dichas glándulas - Hiperactividad Simpática Adrenal - responsable de las afecciones infecciosas y neoplásicas malignas.

En la actualidad adelantamos una investigación sobre el perfil autonómico presente en los niños con Síndrome del Espectro Autista y el importante rol que en ellos juega la serotonina.

### **Referencias más significativas**

LECHIN F, VAN DER DIJS B, PARDEY-MALDONADO B, BAEZ S, LECHIN ME. (2011) ..Anorexia nervosa versus hyperinsulinism: Therapeutic effects of neuropharmacological manipulations. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 7: 53-58.

LECHIN F, VAN DER DIJS B, PARDEY-MALDONADO B, BAEZ S, LECHIN ME. (2012)..Anorexia nervosa versus hyperinsulinism: The two opposite faces of the coin. Therapeutic effects of neuropharmacological manipulation. *Neuroscience & Medicine*; 3 (1). DOI: 10.4236/nm.2012.31001.

LECHIN F, VAN DER DIJS B, PARDEY-MALDONADO B. ( 2013). Insulin versus Glucagon Crosstalk: Central plus peripheral mechanisms.. *Am J Therapeutics*; 20:349-362.

LECHIN F, VAN DER DIJS B, PARDEY-MALDONADO B; RIVERA JE; BAEZ S, LECHIN ME.(2010) Anorexia nervosa depends on adrenal sympathetic hyperactivity: the opposite neuroautonomic profile of hyperinsulinism syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* . 3: 311-317 DOI 10.2147/DMSOTT.S10744.

LECHIN F, VAN DER DIJS B.(2011) Neural sympathetic and adrenal sympathetic overactivities underly essential and non-essential hypertensive syndromes, respectively.. Congress Reports of the First Latin American Congress of Hypertension and Metabolic Syndrome. September 7-9, Maracaibo, Venezuela.

## **LABORATORIO DE BIOLOGÍA CELULAR DEL ENDOTELIO DE LA SECCIÓN DE LIPIDOLOGÍA DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL**

*Jefe: Dra. Zury Domínguez*

### **Resumen**

El laboratorio de Biología Celular del Endotelio de la Sección de Lipidología del Instituto de Medicina Experimental se proyecta como una unidad de investigación de referencia en interacción celular con capacidad para la formación académica de estudiantes de pre- y postgrado a nivel nacional e internacional y para generar un banco de células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC).

**Palabras Clave:** células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC) prostaciclina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>); laboratorio de Biología Celular.

## **LABORATORY OF THE ENDOTHELIUM CELL BIOLOGY OF THE LIPIDOLOGY SECTION AT THE INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE**

### **Abstract**

The laboratory of the Endothelium Cell Biology of the Lipidology Section is projected as a research unit reference on cell interaction with academic capacity for training undergraduate and graduate students at national and international level and to generate a bank of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC).

**Keywords:** human umbilical vein endothelial cells (HUVEC); prostacyclin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>).

### **Informe**

El Laboratorio de Biología Celular del Endotelio de la Sección de Lipidología del Instituto de Medicina Experimental se crea con la finalidad de reunir las líneas de investigación que estudien los mecanismos de producción de prostaciclina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) endotelial inducida por el contacto de linfocitos humanos. Su aprobación por el Consejo de la Facultad de Medicina e incorporación al organigrama del Instituto de Medicina Experimental data del 2010.

### **Objetivos del laboratorio**

- Producir cultivos primarios de células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC).
- Generar un Banco de HUVEC a través de la Criopreservación y restitución de las HUVEC al cultivo evaluando la viabilidad.
- Aislar y purificar las células mononucleares de sangre periférica humana en sus poblaciones linfocitarias T, B, NK y monocitos.
- Estudiar la comunicación intercelular endotelio-linfocito a través de experimentos de coinubación evaluando la capacidad agonista de la población linfocitaria con especial interés en los linfocitos T sobre la producción de PGI<sub>2</sub> endotelial.

- Definir el mecanismo molecular del contacto intercelular linfocito-endotelio que induce el aumento exponencial de la producción de PGI<sub>2</sub> endotelial.
- Describir el mecanismo de producción y las vías de señalización que conducen al aumento de la PGI<sub>2</sub> endotelial y el perfil genético relacionado a citocinas inducido por el contacto directo entre la célula endotelial y los linfocitos de sangre periférica.
- Estudiar el efecto del enriquecimiento de las células endoteliales en los AGPI n-3 sobre la síntesis de prostanoideos y de citocinas; las células endoteliales serán cultivadas solas o co-incubadas con linfocitos de sangre periférica (L), o con los subtipos LTCD4+ y LTCD8+.
- Estudiar el efecto del enriquecimiento de las células endoteliales en los AGPI n-3 sobre las cinasas reguladas por señales extracelulares ERK -1/-2 así como sobre la expresión de la prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (PGHS-2) en condición basal y luego del contacto directo con los L.
- Estudiar el efecto del enriquecimiento de los adipocitos 3T3-L1 en los AGPI n-3 sobre la secreción de adipocitocinas.
- Poner en evidencia los mecanismos implicados.
- Formar la generación de relevo para asegurar un recurso humano con posibilidad de inserción a centros de investigación y docencia.

El laboratorio cuenta con el apoyo de varios investigadores de la UCV y de otras instituciones, una asistente de investigación, estudiantes en tesis de pre-grado, doctoral y pasantías de investigación.

Apellidos y Nombres	Tipo de Personal (*)	Dpto. Adm. (**)	Sección / Lab.
DOMÍNGUEZ Zury	Docente Investigador adscrito al IME	IME-Facultad de Medicina UCV	Lipidología. Laboratorio de Endotelio e Interacción Celular
BLANCA Isaac	Investigador Colaborador	IDI-Facultad de Medicina UCV	Director del IDI
BOSCH Irene	Investigador Colaborador	Massachusetts Institute of Technology	The Gehrke Lab Harvard + MIT
MARCHI Rita	Investigador Colaborador	IVIC	Centro de Medicina Experimental- Laboratorio de Fisiopatología
HUBAC-BERNOUD Nathalie	Investigador Colaborador	INSA de Lyon INSERM 870 France	Laboratoire de Régulations Métaboliques, Nutrition et Diabète. Unidad: UMR
MACHUCA Claudia	Asistente de Investigación Científica	IME	Lipidología. Laboratorio de Endotelio e Interacción Celular
MONTERO Maglynert	Estudiante de Doctorado en Proyecto de Tesis	Postgrado en Ciencias Fisiológicas Facultad de Medicina	Laboratorio de Endotelio e Interacción Celular
LUCENA Eva	Estudiante de Doctorado en Tesis	IVIC	Centro de Biofísica y Bioquímica
ACOSTA Edgar	Estudiante de Doctorado en Tesis	Universidad Simón Bolívar	Laboratorio de Nutrición
LEFILS Jennifer	Estudiante de Doctorado	INSA de Lyon	Laboratoire de Régulations Métaboliques, Nutrition et Diabète
ALCÁNTARA Daniel	Bedel	Cátedra de Patología General y Fisiopatología	Lipidología. Laboratorio de Endotelio e Interacción Celular

## Proyectos de Investigación

Título	Investigador	Procedencia	Línea de Investigación	Financiamiento
Perfil de Citocinas inducido por la interacción Linfocito-endotelio	DOMINGUEZ Zury	IME	Biología celular	CDCH-UCV
Interacción linfocitos-células endoteliales. Estimulación de la Producción de Prostaciclina	DOMINGUEZ Zury	IME	Biología celular	CDCH-UCV
Endotelio Vascular. Mecanismo(s) de intercomunicación con subpoblaciones linfocitarias	DOMINGUEZ Zury, BLANCA Isaac, GARCÍA Ninoska	IME-IDI	Biología celular	CDCH-UCV
Papel de los ácidos grasos n-3 en el estado inflamatorio y el estrés oxidante	DOMINGUEZ Zury, BERNOUD-HUBAC Natalie, LAGARDE Michel	INSA de Lyon	Biología celular	FONACIT- ECOS NORD
Cotutoría de Tesis Doctoral: Estudio del efecto de la estructura de la malla de fibrina en la actividad fibrinolítica de la células endoteliales de microvasculatura humana	MARCHI Rita DOMINGUEZ Zury CASTILLO Oscar (Tesista)	IVIC	Biología celular	IVIC CDCH-UCV
Cotutoría de Tesis Doctoral: “Análisis de eicosanoides por cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas en experimentos in vitro y ex-vivo”	ESTRADA Omar DOMINGUEZ Zury LUCENA Eva (Tesista)	IVIC	Química Biología celular	IVIC CDCH-UCV

El laboratorio de Biología Celular del Endotelio ha permitido el desarrollo de 2 tesis de pregrado en Bioanálisis y en Medicina en el marco del programa Estudiante Investigador, 5 tesis de Doctorado, 4 finalizadas (PGCF, IVIC, USB) y una en curso (PGCF, IVIC) los resultados de estos proyectos han permitido lograr varios de los objetivos planteados en el laboratorio de los cuales algunos ya han sido publicados en revistas especializadas.

El laboratorio se proyecta en los próximos años como una unidad de investigación de referencia en interacción celular con capacidad para la formación académica de estudiantes de pre- y postgrado a nivel nacional e internacional y para generar un banco de HUVECs capaz de dar suministro a los grupos de investigación a nivel nacional que así lo requieran. Alineado con el Modelo de la Facultad de Medicina-UCV socialmente comprometida, será reconocido por la significativa participación que, en el desarrollo integral del Instituto de Medicina Experimental, tendrá en el área de la biología celular gracias a la ejecución de proyectos de investigación financiados y a la cooperación con centros de investigación extranjeros.

### Publicaciones recientes

- OSCAR CASTILLO, HECTOR ROJAS, ZURY DOMINGUEZ, EDUARDO ANGLES-CANO, RITA MARCHI. Endothelial fibrinolytic response onto an evolving matrix of fibrin. BMC Hematology BMC Hematology 16:9. DOI 10.1186/s12878-016-0048-6.
- EDGAR ACOSTA GARCÍA, DIAMELA CARÍAS, MARÍA PÁEZ VALERY, GLORIA NADDAF, ZURY DOMÍNGUEZ (2015). Marcadores de inflamación en adolescentes púberes. Acta Bioquím Clín Latinoam 49 (2): 201-7.

3. DOMINGUEZ ZURY (2014). Relación de ácidos grasos omega 6/omega 3. Rev. Digit. Postgrado vol. 3(2) 14-22.
4. VIRGILIO BOSCH, HILDA ALONSO, IVÁN GOLFETTO, ZURY DOMÍNGUEZ, NINOSKA GARCÍA, RAFAEL GARCÍA, RAFAEL QUEVEDO (2013). Ácidos grasos esenciales de cadena larga en las células de la mucosa bucal de preescolares venezolanos: diferencias regionales y por estratos socioeconómicos. Arch Venez Puer Ped 76 (2): 61 – 67.
5. EDGAR ACOSTA GARCÍA, DIAMELA CARÍAS, MARÍA PÁEZ VALERY, GLORIA NADDAF, ZURY DOMÍNGUEZ (2013). Factores de Riesgo, Estado Nutricional e Índices HOMA-IR, QUICKI y TG/c-HDL en Adolescentes Púberes. Acta Bioquím Clín Latinoam 47 (3): 485-97.
6. LEFILS-LACOURTABLAISE J, SOCORRO M, GÉLOËN A, DAIRA P, DEBARD C, LOIZON E, GUICHARDANT M, DOMINGUEZ Z, VIDAL H, LAGARDE M, BERNOUD-HUBAC N. (2013) The eicosapentaenoic acid metabolite 15-deoxy- $\delta$ 12,14-prostaglandin j3 increases adiponectin secretion by adipocytes partly via a PPAR $\gamma$ -dependent mechanism. PLoS ONE 8(5): e63997. doi:10.1371/journal.pone.006399.
7. EDGAR ACOSTA GARCÍA, DIAMELA CARÍAS, MARÍA PÁEZ VALERY, GLORIA NADDAF, ZURY DOMÍNGUEZ (2012). Exceso de peso, resistencia a la insulina y dislipidemia en adolescentes. Acta bioquím. clín. latinoam. 46 (3):65-373.

## **LABORATORIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR DE TOXINAS Y RECEPTORES, INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA. AVANCES EN EL MAPA DE REACTIVIDAD ANTIGÉNICA DE VENENOS DE OFIDIOS Y ESCORPIONES DE LA REGIÓN NEOTROPICAL**

*Jefe: Dr. ADOLFO BORGES<sup>1</sup> Y ALBA M. VARGAS<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Molecular de Toxinas y Receptores, Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. [borges.adolfo@gmail.com](mailto:borges.adolfo@gmail.com)

<sup>2</sup>Unidad de Biotecnología, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. [HYPERLINK "mailto:avapino1104@gmail.com" avapino1104@gmail.com](mailto:avapino1104@gmail.com)

### **Resumen**

El presente trabajo trata sobre las investigaciones realizadas en el Laboratorio de Biología Molecular de Toxinas y Receptores (LBMTR), Instituto de Medicina Experimental (IME-UCV) en el período 2011-2016 en el área de los envenenamientos por serpientes y escorpiones de importancia médica en Venezuela y en la región Neotropical.

**Palabras Clave:** Escorpionismo. Ofidismo, Venezuela, Neotrópico, Serpientes, Escorpiones.

## **ADVANCES IN THE ANTIGENIC REACTIVITY MAP OF SNAKE AND SCORPION VENOMS FROM THE NEOTROPICAL REGION: ROLE PLAYED BY THE LABORATORY OF MOLECULAR BIOLOGY OF TOXINS AND RECEPTORS, INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE, CENTRAL UNIVERSITY OF VENEZUELA**

### **Abstract**

This work summarizes the research carried out at the Laboratory of Molecular Biology of Toxins and Receptors (LBMTR), Institute of Experimental Medicine, Central University of Venezuela (IME-UCV) in the period 2011-2016 in the field of venomous snakes and scorpions of medical importance in Venezuela and the Neotropical region.

**Keywords:** Scorpionism. Ophidism, Venezuela, Neotropical, Snakes, Scorpions.

### **Introducción**

El Laboratorio de Biología Molecular de Toxinas y Receptores (LBMTR) es una dependencia del Instituto de Medicina Experimental (IME, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela), cuya creación fue aprobada por el Consejo Universitario de la UCV en fecha 22-04-2013, aunque en funciones desde 2003 cuando estaba adscrito a la Sección de Biomembranas de dicho Instituto. El LBMTR tiene como misión el estudio molecular, inmunológico y farmacológico de las toxinas producidas por animales de importancia médica en Venezuela y en el Neotrópico en general, con énfasis en la comprensión de su mecanismo

de acción, así como en la generación de antígenos recombinantes útiles en la producción de vacunas y/o nuevos antivenenos. En el LBMTR se han formado 16 profesionales, con trabajos de grado desarrollados en las mencionadas líneas de investigación. Este trabajo se presenta a manera de resumen de las actividades del LBMTR en los últimos cinco años (2011-2016), el cual fue presentado durante las Jornadas de Investigación celebradas con motivo del LXXV aniversario del IME en noviembre de 2015, en conjunto con la Unidad de Biotecnología de la Facultad de Farmacia de esta Universidad, dependencia con la cual se ejecutan varios proyectos de investigación y se han obtenido importantes resultados, como se describen a continuación.

### **Primera Etapa: Caracterización Bioquímica y Farmacológica del Veneno de *Tityus zulianus***

Los escorpiones pertenecientes al género *Tityus* son los responsables de los casos más severos y letales asociados al envenenamiento por estos arácnidos en el país (Borges, 1996). En el caso de los envenenamientos ocurridos al sur del Lago de Maracaibo (estados Zulia, Mérida y Táchira, occidente de Venezuela), los mismos habían sido subestimados en importancia dado el desconocimiento de las especies involucradas y la casuística de estos accidentes (Borges *et al.*, 2002). La identificación de *Tityus zulianus* como la especie responsable (Figura 1) llevó a la determinación de la letalidad de su veneno y a la caracterización de la toxina Tz1, una molécula peptídica de 7367.16 Da de masa molecular, como el componente más abundante obtenido mediante fraccionamiento del veneno crudo a través de cromatografía líquida a alta presión en fase reversa (Borges *et al.*, 2004a). En colaboración con la Unidad de Biofísica de la Universidad Friedrich Schiller, en Jena, Alemania (doctores Stefan H. Heinemann y Enrico Leipold), se ha caracterizado a la toxina Tz1 como herramienta útil para comprender el mecanismo de compuerta del canal de sodio sensible al voltaje, específicamente de la isoforma Nav1.4, la cual se expresa de manera diferencial en músculo esquelético, la cual es modificada de manera selectiva por el péptido de *T. zulianus* (Leipold *et al.*, 2012; Leipold *et al.*, 2006). La alteración significativa del funcionamiento del páncreas de ratón por el veneno de *T. zulianus* también ha sido demostrado en el laboratorio, así como el potente efecto liberador de catecolaminas tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*, en colaboración con los doctores M.A. Alfonso y E. Trejo de este Instituto (Borges *et al.*, 2004b; Trejo *et al.*, 2012), contribuyendo con la elucidación del mecanismo de acción del veneno en humanos. El clonaje molecular de las toxinas producidas por *T. zulianus* y por *Tityus discrepans*, especie esta última endémica del centro-norte del país, en conjunto con la caracterización de los venenos crudos mediante espectrometría de masas de estos venenos, han puesto



**Figura 1.** *Tityus zulianus*, especie responsable de los accidentes severos en niños de la región Sur del Lago de Maracaibo (occidente de Venezuela). Izquierda; ejemplar adulto, barra, 1 cm. Derecha; ejemplar subadultos, nacido en el laboratorio y mantenido en cautiverio, alimentándose de grillos *Acheta domesticus*, barra, 1 cm.

de manifiesto la existencia de diferencias en composición. En conjunto con el Instituto de Ciencias Biológicas de la Universidad Federal de Minas Gerais, Brasil, también pudo determinarse el reconocimiento diferencial de los venenos de varias especies del género *Tityus* que habitan Venezuela, incluyendo *T. zulianus*, por parte del antiveneno preparado en contra de *T. discrepans* (Borges *et al.*, 2008).

### **Segunda etapa: Sistemática Molecular de las especies del género *Tityus* que habitan Venezuela y Epidemiología del Ofidismo y Escorpionismo en Venezuela**

En vista de la complejidad taxonómica del género *Tityus* en Venezuela, con más de 70 especies descritas (Rojas-Runjaic y De Sousa, 2010) y de la posible existencia de diferencias en composición y en actividad de sus venenos (Borges *et al.*, 2006b; Guinand *et al.*, 2004), el LBMTR se ha involucrado en la descripción de nuevas especies de escorpiones en los géneros *Tityus*, *Opisthachantus* y *Ananteris* (Borges *et al.*, 2006a; Rojas-Runjaic *et al.*, 2008a, 2008b), en conjunto con la Universidad de Oriente, Núcleo de Anzoátegui (Dr. Leonardo De Sousa) y el Museo de Historia Natural La Salle, en Caracas, Venezuela (Dr. Fernando Rojas-Runjaic). En particular, la especie *Tityus imei*, endémica de la Sierra de Portuguesa, fue nombrada en homenaje al Instituto de Medicina Experimental, revelándose que corresponde genéticamente al grupo de especies del género que corresponde a la región centro-norte, a pesar de habitar un territorio muy cercano al ocupado por las especies andinas (Borges *et al.*, 2006a). En colaboración con el Dr. De Sousa, de la Universidad de Oriente, se evaluaron las diferencias entre escorpiones machos y hembras pertenecientes a la especie *Tityus nororientalis*, en términos de la letalidad y antigenicidad del veneno, revelándose una mayor toxicidad del veneno de las hembras (De Sousa *et al.*, 2010). En conjunto con el mismo grupo, se han realizado estudios epidemiológicos que han permitido localizar geográficamente las áreas de mayor incidencia de ofidismo y escorpionismo en el país, identificándose la región Nor-oriental y la Andina como las de mayor casuística por estas patologías (De Sousa *et al.*, 2013, 2014).

Una contribución significativa del LMBTR ha sido la evaluación de las relaciones evolutivas existentes entre las especies del género *Tityus* que habitan Venezuela y la posible utilidad de una clasificación basada en herramientas filogenéticas para la predicción de la reactividad del veneno de las diferentes especies hacia los antivenenos comerciales. Con estos estudios se ha puesto de manifiesto la existencia de diferentes provincias toxinológicas en el país, incorporando las especies de conocida importancia médica, para cuya definición se han empleado evidencias clínicas, inmunoquímicas y genéticas: (1) la región centro-oriental (que incorpora a Trinidad y Tobago) y comprende las especies *T. discrepans*, *T. nororientalis* y *T. trinitatis*; (2) la región Andina (con *T. falconensis* y *T. zulianus* como especies representativas), y (3) Sierra de Perijá (comprendiendo hasta los momentos a *T. perijanensis*) (Borges *et al.*, 2010a, 2010b).

### **Hacia la comprensión unificada de los envenenamientos ofídicos y escorpiónicos en la América Tropical: El Proyecto de la Organización de Estados Americanos**

En los últimos cinco años, el LBMTR ha participado en un estudio multicéntrico, financiado por la Organización de Estados Americanos, que envuelve instituciones académicas de Costa Rica, Panamá, Colombia, Venezuela, Ecuador, Perú, Brasil, Bolivia y Argentina, con el objetivo de introducir mejoras en la terapia a base de antivenenos antiofídicos y antiescorpiónicos con la ayuda de herramientas de la genómica y la proteómica funcional. El estudio correspondiente a la diversidad de venenos de escorpiones de importancia médica ha sido liderado por el LBMTR, mientras que los estudios sobre el posible uso del suero antiofídico venezolano en países vecinos han sido dirigidos por la Unidad de Biotecnología

de la Facultad de Farmacia, de esta Universidad. Ambas dependencias representan al país en dicha iniciativa, participación aprobada por los respectivos Consejos de Facultad de la UCV. Los estudios revelan, en el caso del veneno de escorpiones, la existencia de tres grupos de especies del género *Tityus* endémicas de tres áreas, diferenciables taxonómica e inmunológicamente: (1) el corredor Colombo-centroamericano, incluyendo la costa de Ecuador, (2) la región amazónica común a Brasil, Venezuela, Colombia, Perú y Ecuador, (3) La región sureste de Brasil y noreste de Argentina, y (4) Venezuela (centro-oriente y occidente). La evaluación ha puesto de manifiesto la necesidad de preparar nuevos antídotos para la fauna de la región amazónica, con la mayor incidencia de escorpionismo en el continente (60-90 casos/100.000 habitantes) (Chippaux y Goyffon, 2008) y cuyas toxinas no comparten determinantes antigénicos con el resto de las áreas evaluadas. En el caso de los venenos de ofidios, se ha comparado la neutralización de la actividad coagulante del veneno de *Bothrops asper*, la serpiente de importancia médica que habita desde el sur de México hasta Ecuador (incluyendo el occidente de Venezuela), con varios antivenenos antibothrópicos. Estos estudios han evidenciado que la capacidad neutralizante de dichos antídotos depende de la procedencia geográfica de la población de *B. asper*, indicando variaciones intraespecíficas asociadas a proteínas tipo trombina. Tomados en conjunto, los resultados contribuyen con la generación del mapa de riesgo para ofidismo y escorpionismo en América Latina. En el citado período, el LBMTR también ha finalizado proyectos sobre la caracterización epidemiológica y taxonómica del escorpionismo en las islas de Trinidad y Tobago (Borges, 2013), Ecuador (Borges *et al.*, 2015), América Central y la región del Caribe en general (Borges, 2015; Borges *et al.*, 2012). Igualmente, se ha realizado por vez primera y en colaboración con la Universidad de Eastern Connecticut (Dr. Matthew Graham), el análisis de las especies de escorpiones de importancia médica a nivel global, conjuntamente desde los puntos de vista filogenético y de la evolución de sus moléculas tóxicas (Borges and Graham, 2016).

Se espera poder concluir el estudio combinando herramientas inmunológicas, taxonómicas y genéticas a fin de generar alternativas terapéuticas comunes para los países afectados por estas patologías en la América Latina.

## Reconocimientos

Los fondos para la realización de las investigaciones expuestas han provenido del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACIT), del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV, y de la Organización de Estados Americanos. Los autores expresan su agradecimiento a la Universidad de Guayaquil, Ecuador, por haber permitido, bajo el patrocinio de la Organización de Estados Americanos, la realización de investigaciones interrumpidas en el LBMTR a consecuencia de fallas eléctricas sucedidas en el IME-UCV. La Unidad de Biotecnología de la Facultad de Farmacia agradece al Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT) y al Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, UCV, por el financiamiento otorgado.

## Referencias

- BORGES, A., 1996. "Escorpionismo en Venezuela". Acta Biológica Venezuelica 16, 65-75.
- BORGES, A., 2013. "New solutions to an Old problem: Integrating Evidence to assess the envenomation by noxious scorpions in Trinidad and Tobago". Caribbean Medical Journal 75, 13-19.
- BORGES, A., 2015. "Scorpionism and Dangerous Scorpions in Central America and the

- Caribbean area". En: Gopalakrishnakone, P., Rodriguez de la Vega, R., Schwartz, E.F., Possani, L.D. (Eds.) *Scorpion Venoms*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 215-244.
- BORGES, A., ALFONZO, M. J., GARCÍA, C. C., WINAND, N. J., LEIPOLD, E., HEINEMANN, S. H., 2004a. "Isolation, molecular cloning and functional characterization of a novel beta-toxin from the Venezuelan scorpion, *Tityus zulianus*". *Toxicon* 43, 671-684.
- BORGES, A., ARANDIA, J., COLMENARES DE ARIAS, Z., VARGAS, A. M., ALFONZO, M.J., 2002. "Caracterización Epidemiológica y Toxicológica del Envenenamiento por *Tityus zulianus* (Scorpiones, Buthidae) en el Estado Mérida, Venezuela". *Revista de la Facultad de Medicina* 25, 76-79.
- BORGES, A., BERMINGHAM, E., HERRERA, N., ALFONZO, M. J., SANJUR, O. I., 2010a. "Molecular systematics of the neotropical scorpion genus *Tityus* (Buthidae): The historical biogeography and venom antigenic diversity of toxic Venezuelan species". *Toxicon* 55, 436-454.
- BORGES, A., DE SOUSA, L., ESPINOZA, J., MELO, M. M., SANTOS, R. G., KALAPOTHAKIS, E., VALADARES, D., CHÁVEZ-OLÓRTEGUI, C., 2008. "Characterization of *Tityus* scorpion venoms using synaptosome binding assays and reactivity towards Venezuelan and Brazilian antivenoms". *Toxicon* 51, 66-79.
- BORGES, A., DE SOUSA, L., MANZANILLA, J., 2006a. "Description of a new *Tityus* species (Scorpiones: Buthidae) from Sierra de Portuguesa, western Venezuela, based on morphological and mitochondrial DNA evidence". *Zootaxa* 1107, 49-68.
- BORGES, A., GARCÍA, C. C., LUGO, E., ALFONZO, M., JOWERS, M. J., OP DEN CAMP, H.J.M., 2006b. "Diversity of long-chain toxins in *Tityus zulianus* and *Tityus discrepans* venoms (Scorpiones, Buthidae): Molecular, immunological, and mass spectral analyses". *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 142, 240-252.
- BORGES, A., GRAHAM, M. J., 2016. "Phylogenetics of Scorpions of Medical Importance", En: Gompalanokrishnanone, P., Calvete, J.J. (Eds.) *Venom Genomics and Proteomics*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 81-103.
- BORGES, A., MIRANDA, R. J., PASCALE, J. M., 2012. "Scorpionism in Central America, with special reference to the case of Panama". *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* 18, 130-143.
- BORGES, A., MORALES, M., LOOR, W., DELGADO, M., 2015. "Scorpionism in Ecuador: First report of severe and fatal envenomings in northern Manabí by *Tityus asthenes* Pocock". *Toxicon* 105, 56-61.
- BORGES, A., ROJAS-RUNJAIC, F.J.M., DIEZ, N., FAKS, J. G., OP DEN CAMP, H.J.M., DE SOUSA, L., 2010b. "Envenomation by the Scorpion *Tityus breweri* in the Guayana Shield, Venezuela: Report of a Case, Efficacy and Reactivity of Antivenom, and Proposal for a Toxinological Partitioning of the Venezuelan Scorpion Fauna". *Wilderness and Environmental Medicine* 21, 282-290.

- BORGES, A., TREJO, E., VARGAS, A.M., CÉSPEDES, G., HERNÁNDEZ, A., ALFONZO, M., 2004b. "Pancreatic toxicity in mice elicited by *Tityus zulianus* and *Tityus discrepans* scorpion venoms". *Investigación Clínica* 45, 269-276.
- CHIPPAUX, J.P., GOYFFON, M., 2008. "Epidemiology of scorpionism: A global appraisal". *Acta Tropica* 107, 71-79.
- DE SOUSA, L., BASTOURI-CARRASCO, J., MATOS, M., BORGES, A., BÓNOLI, S., A, V.-S., GUERRERO, B., RODRÍGUEZ-ACOSTA, A., 2013. "Epidemiología del ofidismo en Venezuela (1996-2004)". *Investigación Clínica* 54, 123-137.
- DE SOUSA, L., BORGES, A., VÁSQUEZ-SUÁREZ, A., OP DEN CAMP, H. J., CHADEE-BURGOS, R. I., ROMERO-BELLORÍN, M., ESPINOZA, J., DE SOUSA-INSANA L., 2010. "Differences in venom toxicity and antigenicity between females and males *Tityus nororientalis* (Buthidae) scorpions". *Journal of Venom Research* 1, 61-70.
- DE SOUSA, L., BORGES, A., AVELLANEDA, E., BÓNOLI, S., MATOS, M., PARRILLA-ÁLVAREZ, P., 2014. "Mortalidad causada por Animales Venenosos en Venezuela: 1980-1999". *Saber (Universidad de Oriente)* 26, 441-457.
- GUINAND, A., CORTÉS, H., D'SUZE, G., DÍAZ, P., SEVCIK, C., GONZÁLEZ SPONGA, M., EDUARTE, G., 2004. "Escorpionismo del género *Tityus* en la sierra falconiana y su correlación con la liberación de mediadores inflamatorios y enzimas cardíacas". *Gaceta Médica de Caracas* 112, 131-138.
- LEIPOLD, E., BORGES, A., HEINEMANN, S. H., 2012. "Scorpion  $\beta$ -toxin interference with NaV channel voltage sensor gives rise to excitatory and depressant modes". *The Journal of General Physiology* 139, 305-319.
- LEIPOLD, E., HANSEL, A., BORGES, A., HEINEMANN, S.H., 2006. "Subtype Specificity of Scorpion beta-Toxin Tz1 Interaction with Voltage-Gated Sodium Channels Is Determined by the Pore Loop of Domain 3". *Molecular Pharmacology* 70, 340-347.
- ROJAS-RUNJAIC, F.J.M., BORGES, A., ARMAS, L. F., 2008a. "Nueva especie de *Opisthacanthus* Peters, 1861 (Scorpiones, Hemiscorpiidae) de la Sierra de Perijá, Venezuela, basada en criterios morfológicos y moleculares". *Boletín de la Sociedad Entomológica Aragonesa* 43, 49-59.
- ROJAS-RUNJAIC, F.J.M., DE SOUSA, L., 2010. "Catálogo de los Escorpiones de Venezuela (Arachnida: Scorpiones)". *Boletín de la Sociedad Entomológica Aragonesa* 40, 281-307.
- ROJAS-RUNJAIC, F.J.M., PORTILLO-QUINTERO, C., BORGES, A., 2008b. "Un nuevo escorpión del género *Ananteris* Thorell, 1891 (Scorpiones, Buthidae) para la Sierra de Perijá, Venezuela". *Memorias de la Fundación La Salle de Ciencias Naturales* 169, 65-81.
- TREJO, E., BORGES, A., GONZÁLEZ DE ALFONZO, R., LIPPO DE BECEMBERG, I., ALFONZO, M., 2012. "*Tityus zulianus* and *Tityus discrepans* venoms induced massive autonomic stimulation in mice". *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 31, 1-6.

## MEMORIAS DEL LABORATORIO DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES

Jefe: Dra. CANDELARIA ALFONSO PÉREZ<sup>1</sup> Y HOLGER ORTIZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad Central de Venezuela (UCV), Facultad de Medicina, Instituto de Medicina Experimental, Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares. *cande51@gmail.com*

<sup>2</sup> Universidad Central de Venezuela (UCV), Facultad de Medicina, Escuela de Enfermería. *ortizholgern@gmail.com*

### Resumen

El Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares del Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina de la UCV fue creado a solicitud de la Dra. Candelaria Alfonso Pérez y aprobado por el Consejo Universitario de la Universidad Central de Venezuela el 21 de noviembre de 2011. Su misión es el estudio de las funciones cardiovasculares en presencia de fármacos, dietas, toxinas, extractos, parásitos o patologías que afecten este sistema, así como la investigación de métodos de diagnóstico clínico, también la búsqueda de causas o efectos asociados a patologías cardiovasculares de la población, la formación académica para estudiantes de pregrado, posgrado y para la capacitación de docentes e investigadores a nivel nacional e internacional, además de contribuir como un centro de apoyo para los investigadores del área.

**Palabras Clave:** Cardiovascular, ciclo calcio, laboratorio, capacitación, salud.

## MEMORIES OF CARDIOVASCULAR RESEARCH LABORATORY

### Abstract

The Laboratory for Cardiovascular Research Institute of Experimental Medicine, Faculty of Medicine of the UCV was created at the request of Dr. Candelaria Alfonso Pérez and approved by the University Council of the Central University of Venezuela on 21 November 2011. Its mission is the study of cardiovascular in the presence of drugs functions, diets, toxins, extracts, parasites or diseases affecting this system, as well as researching methods of clinical diagnosis, also the search for causes or effects associated with cardiovascular disease in the population, academic training for undergraduate, graduate and teacher training and research at national and international level, and contribute as a support center for researchers in the field.

**Keywords:** Cardiovascular, calcium cycle, laboratory, training, health.

### Introducción

El Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares (LICV) del Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina de la UCV fue creado a solicitud de la Dra. Candelaria Alfonso Pérez con el aval del jefe de la Sección Cardio-Renales Dr. Vito Lamanna y aprobado por el Consejo Universitario de la Universidad Central de Venezuela el 21 de noviembre de 2011. El LICV está ubicado en el Instituto de Medicina Experimental (IME) de la Facultad

de Medicina, en el laboratorio 201, 107 y oficina 105, en relación directa con la Sección de Investigaciones Cardio-Renales en lo administrativo y el desarrollo científico. Al pasar el tiempo, algunos miembros de la Sección Cardio-Renales se jubilaron, otros se dedicaron a trabajos en otras área de investigación en el mismo Instituto IME, sin embargo, el grupo que trabaja en el área cardiovascular continúan trabajando en el LICV. Con la nueva reforma del organigrama de los Institutos de la Facultad de Medicina, los laboratorios quedaron administrativamente separados de las Secciones.

Las dificultades mundiales y nacionales han repercutido en el desarrollo en los actuales momentos en la investigación en la Facultad de Medicina, pero como personas de ciencias sabremos vencer las dificultades y obstáculos para continuar con la labor que hemos elegido.

## **Personal del Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares**

Miembros y colaboradores del Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares.

Noviembre 2015

Alfonso Pérez Candelaria. Investigadora-Docente. Instituto de Medicina Experimental. MED-UCV. Miembro Sección Cardio-Renales. Jefa del Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares. Dedicación Exclusiva. Escalafón Universitario Asociado.

Ortiz Holger. Docente-investigador. Escuela Enfermería. MED-UCV. Adscrito al Instituto de Medicina Experimental. Tiempo Completo. Escalafón Universitario Agregado.

Rodríguez Miguel Ángel. Docente-investigador. Escuela de Medicina Luis Razetti. MED-UCV. Adscrito a la Sección Cardio-Renales. Dedicación Exclusiva. Escalafón Universitario Agregado.

Álvarez Marco. Investigador-Docente. Instituto Anatómico. MED-UCV. Sección Microscopía. Dedicación Exclusiva. Escalafón Universitario Titular. Colaborador en el LICV.

De Sanctis Juan. Investigador-Docente. Instituto de Inmunología. MED-UCV. Inmunología. Dedicación Exclusiva. Escalafón Universitario Titular. Colaborador en el LICV.

Borges Adolfo. Investigador-Docente. Instituto de Medicina Experimental. MED-UCV. Laboratorio de Biología Molecular Toxinas y Venenos. Dedicación Exclusiva. Escalafón Universitario Titular. Colaborador en el LICV.

## **Misión**

Es el estudio de las funciones cardiovasculares en presencia de fármacos, dietas, toxinas, extractos, parásitos o patologías que afecten este sistema, así como la investigación de métodos de diagnóstico clínico, también la búsqueda de causas o efectos asociados a patologías cardiovasculares de la población, así como el desarrollo, la validación y el uso de herramientas electrofisiológicas, bioquímicas y farmacológicas en el área cardiovascular para el diagnóstico e identificación de mecanismos asociados al funcionamiento de la maquinaria contráctil, además de contribuir con la formación de recursos humanos en investigación básica y aplicada.

## **Visión**

El Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares se proyecta como un laboratorio de investigación en el área de la salud relacionada con el área cardiovascular y de formación académica para estudiantes de pregrado, posgrado y para la capacitación de docentes e investigadores a nivel nacional e internacional, además contribuirá como un centro de apoyo para los investigadores que requieran el uso de la metodología de la superfusión de tejidos cardiovasculares y está dispuesto a participar en la coordinación de proyectos comunitarios.

## Metas

Desarrollar nuevas técnicas experimentales dentro del laboratorio de investigaciones cardiovasculares tales como: ecocardiografía en animales de experimentación, la perfusión de corazón aislado y transducción de presión in vivo en animales de experimentación y la cuantificación de parámetros de muestras biológicas en humanos asociadas a las patologías cardiovasculares en relación con las dietas y el metabolismo.

## Objetivos

- 1.-Evaluar la recaptación del calcio a nivel de cardiomiocitos en animales de experimentación con diabetes tipo 1 y distintas dietas de aceites comestibles.
- 2.-Evaluar los efectos de drogas vasodilatadoras en la vasoconstricción pulmonar hipóxica y determinar los mecanismos moleculares asociados.
- 3.-Capacitar a estudiantes de pregrado y posgrado en el uso de polígrafo y transductores de fuerza-desplazamiento.
- 4.-Participar en la formación de la generación de relevo a nivel cardiovascular para los centros de investigación y docencia que requiere el país.
- 5.-Evaluar métodos de laboratorio que ayuden al diagnóstico de patologías cardiovasculares o dosificación de fármacos.
- 6.-Implementar la ecocardiografía, la perfusión de corazón aislado y transducción de presión in vivo en animales de experimentación.
- 7.-Contribuir y participar en servicio comunitario con proyectos relacionados en el área
- 8.-Contribuir con los programas de la Facultad de Medicina en lo que se refiere a la pertinencia social y la prevención de enfermedades.
- 9.- Colaborar a esclarecer situaciones de afecciones agudas o crónicas que se relacionen con la función cardiovascular cualquiera sea la causa, efectos por toxinas, medicamentos, dietas u otras.
- 10.-Desarrollar proyectos de investigación en el área cardiovascular, en cooperación con otros institutos de investigación dentro y fuera de campus universitario, a nivel nacional e internacional.
- 11.-Estudiar los efectos de fármacos en la aorta y arterias pulmonar hipóxica para evaluar mecanismos moleculares asociados.
- 12.-Definir el mecanismo molecular de la acción de fármacos, toxinas y antioxidantes a nivel cardíaco y vascular.

## Actividades realizadas

I.-POSTGRADO: TESIS DOCTORAL EN CIENCIAS DE LA SALUD PRESENTADA Y APROBADA CON MENCIÓN HONORÍFICA.

ALFONSO PÉREZ CANDELARIA (2012). “Efecto del consumo de distintos aceites en la potenciación post-reposo y calcio intracelular en miocitos aislados de ratas diabéticas”. Laboratorio de Investigaciones Cardiovascular y Laboratorio de Contractilidad Cardíaca. Postgrado Individualizado de la Facultad de Medicina, UCV. Biblioteca de la Facultad de Medicina UCV. Tutora: Dra. Nilda Negretti.

II.-PREGRADO: TRABAJOS ESPECIAL DE GRADO PRESENTADOS Y APROBADOS. TUTOR ORTIZ HOLGER.

AGUDELO I, LUGO M (2015). “Efecto de los gases anestésicos residuales en los profesionales de Enfermería adscritos al área de quirófano de adulto de la ciudad hospitalaria. “Dr. Enrique Tejera” Valencia-Carabobo, año 2014”. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. Biblioteca Escuela Enfermería UCV.

PINTO G (2012). “Información que posee el personal que labora en el área quirúrgica del Hospital José Gregorio Hernández – Magallanes de Catia sobre los efectos biológicos que producen los gases anestésicos residuales”. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. Biblioteca Escuela Enfermería UCV.

CAMARGO A, GONZÁLEZ G, MONTES M (2011). “Información sobre riesgo ocupacional ante las radiaciones ionizantes que posee el personal de Enfermería que labora en el Departamento diagnóstico por imagen del Hospital Clínicas Caracas, durante el primer semestre de 2011”. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. Biblioteca Escuela Enfermería UCV.

BELTRE A, LOZANO, F. (2010). “Información sobre radiaciones ionizantes (rayos x) que posee el profesional de enfermería que labora en el departamento de imágenes del Centro Médico Docente La Trinidad-Municipio El Hatillo”. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. Biblioteca Escuela Enfermería UCV.

### **III. Publicaciones**

ORTIZ H, MONTILLA J, ALFONSO-PÉREZ C, RODRÍGUEZ O (2010). “Contenido de ácidos grasos trans: eláidico y linoeláidico en margarinas expandidas en Caracas, año 2010 al 2015”. Enviado a la Revista APIU, año 2016.

ZÚÑIGA E, ALFONSO-PÉREZ C (2012). “Efecto de la margarina en la función cardíaca”. Libro editado por Editorial Académica Española, Comunidad Europea. ISBN-13: 978-3659034442.

ORTIZ H, MONTILLA J, ALFONSO-PÉREZ C, RODRÍGUEZ O (2011). “Contenido de ácidos grasos trans: eláidico y linoeláidico en alimentos consumidos en Caracas y Guayaquil” Revista Diabetes Internacional 3(4): 98-102.

ZÚÑIGA E, ALFONSO-PÉREZ C (2010). “Efectos de las dietas enriquecidas con margarinas en el cronotropismo auricular y la potenciación post-reposo ventricular derecha de la rata” Revista Facultad de Medicina 21(2) 15-19.

### **IV. Reconocimiento internacional**

RODRÍGUEZ M, ALFONSO-PÉREZ C, LAMANNA V (2003). “Efecto de la Hipoxia sobre el movimiento del calcio durante la contracción en la arteria pulmonar principal de la rata” Premio al mejor trabajo Científico en Investigación Ciencias Básicas: Federación Argentina de Cardiología. III Congreso Internacional de Cardiología por Internet.

### **V. Reconocimientos nacionales**

ORTIZ H, GIACOPINI MI, ALFONSO PEREZ C, BOSCH V (2003). “Efecto antioxidante del tomate (*Lycopersicon esculentum* mill) en la lipoproteína de alta densidad (HDL) y en los microsomas hepáticos de la rata”. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica 22: 46-52. Mención Especial al artículo publicado, otorgado por la Coordinación de Investigación UCV 2004.

ALFONSO PÉREZ C (1988) “Efectos de las dietas enriquecidas con aceite de palma Africana, maíz, ajonjolí, y mezcla de aceites, sobre la composición de los ácidos grasos

esterificados a los fosfolípidos de las plaquetas, lípidos plasmáticos, tejido adiposo y la función plaquetaria”. Premio al mejor Trabajo Científico “Lic. Ana Mónquez de Cadenas.” otorgado por el Colegio de Bioanalistas del Distrito Federal y Estado Miranda.

BOSCH V, ORTIZ H, AULAR A, MEDINA C (1995). “Efectos del consumo de aceite de palma en la salud humana”. Premio Nacional otorgado por FUNDESOL.

## **VI. Proyectos del Laboratorio**

ALFONSO PÉREZ C, ORTIZ H. “Efecto de la insulina en la potenciación post-reposo en auricular y ventrículos aislados de ratas”.

ALFONSO PÉREZ C, ORTIZ H. “Consumo de grasas trans en Venezuela y sus efectos en la potenciación post-reposo del ventrículo”.

ORTIZ H, ALFONSO PÉREZ C, GUTIÉRREZ H, RODRÍGUEZ O “Evaluación del estrés oxidativo en pacientes diabéticos, mediante la determinación de las vitaminas antioxidantes a,e,c,glutacion reducido y malonilaldehído en sangre”.

RODRÍGUEZ M, ALFONSO PÉREZ C. “Efectos de drogas vasodilatadoras y vaso constrictoras en la contracción del músculo liso (arteria pulmonar o arteria torácica) en hipoxia y condiciones normales”.

## **LABORATORIO DE NEUROENDOCRINOLOGÍA COMPARADA DE LA FACULTAD DE MEDICINA: MÁS DE 30 AÑOS DE PRODUCCIÓN CIENTÍFICA**

*Jefe: Dra. Daissy Marcano*

*HILDA Y. GUERRERO1, NATHALIE GAGO1, ELIZABETH CARDILLO1, ANABEL ESPINOZA-LUNA1, GERMÁN POLEO2, GILMER VANEGASI, RUBÉN CARVAJAL1 Y DAYSSI MARCANO1.*

*Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina hilda.guerrero@ucv.ve*

*Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado, Decanato de Agronomía gpoleo@ucla.edu.ve*

### **Resumen**

En esta comunicación se presentan los principales resultados de las investigaciones realizadas en el Laboratorio de Neuroendocrinología Comparada de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Son el producto de los proyectos de investigación desarrollados en el área de la neuroendocrinología de la reproducción de peces, desde sus inicios, hace más de 30 años, hasta hoy, enfatizando en los producidos en los últimos diez años.

**Palabras Clave:** reproducción; teleosteo; GnRH; melatonina; ritmos; circadiano.

## **LABORATORY OF COMPARATIVE NEUROENDOCRINOLOGY OF THE FACULTY OF MEDICINE: MORE THAN 30 YEARS OF SCIENTIFIC PRODUCTION**

### **Abstract**

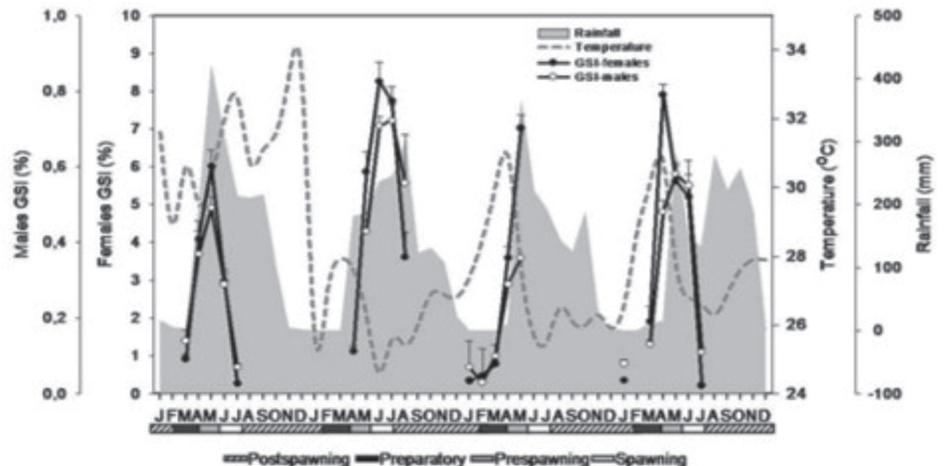
This paper shows the main results of research conducted at the Laboratory of Comparative Neuroendocrinology of the Faculty of Medicine of the Central University of Venezuela. They are the product of research projects developed in the area of Neuroendocrinology of fish reproduction since its foundation, over 30 years ago, until today, emphasizing those produced in the last ten years.

**Keywords:** reproduction; teleost; GnRH; melatonin; rhythm; circadian.

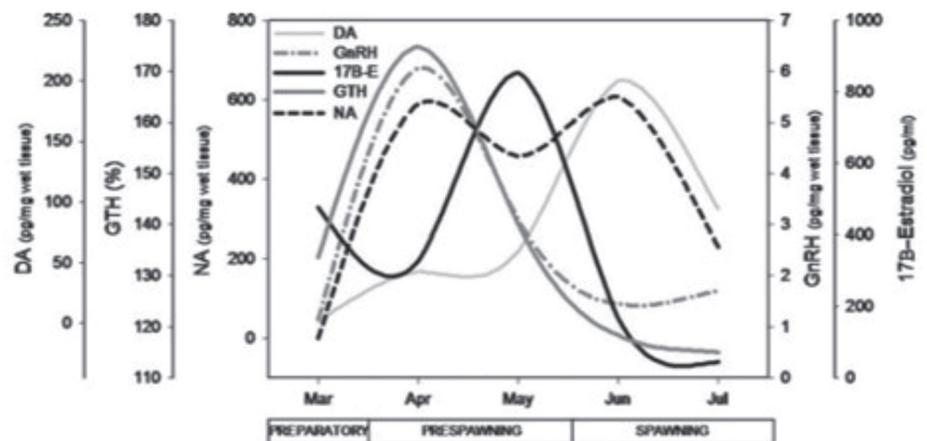
Una de las áreas de investigación desarrolladas en el Laboratorio de Neuroendocrinología Comparada desde su creación, hace más de 30 años, se enfoca en el estudio del control de la función reproductiva en algunas especies de teleosteos de nuestra región, que tienen potencial para el cultivo (acuicultura) con fines alimenticios. En esta área se estudian específicamente los cambios que ocurren en el eje cerebro/hipotálamo-hipófisis-gónadas a lo largo del ciclo reproductivo anual y su relación con el ciclo hidrológico anual del Río Orinoco -por tratarse de especies que habitan la cuenca de este Río- definido por las estaciones de lluvia y de sequía en el llano venezolano.

Como productos de este estudio, en una primera etapa, se demostró el papel primario que juegan algunos factores fisicoquímicos externos como señales iniciadoras de los eventos fisiológicos reproductivos. Estos factores externos constituyen señales sincronizadoras de la reproducción con los eventos cíclicos del ambiente, ya que se presentan en el período del año cuando las condiciones ambientales favorecen el éxito reproductivo.

Los resultados de esos estudios se recogen en varias publicaciones del Laboratorio (Gentile *et al.* 1986; Guerrero *et al.* 1990; González *et al.* 1991; Cáceres-Dittmar *et al.* 1993; Diaz-Barberán *et al.* 1994; Marcano *et al.* 2007; Cardillo *et al.* 2008), sin embargo, un buen resumen de los hallazgos más relevantes se presenta en las Figuras 1 y 2 (Guerrero *et al.* 2009). En la Figura 1 se observa la relación mensual, a lo largo de cuatro años consecutivos, entre un parámetro fisiológico reproductivo como el Índice Gonadosomático (IGS), que expresa la relación porcentual entre el peso de las gónadas y el peso corporal y dos parámetros ambientales como la temperatura y las precipitaciones. Se observa claramente que la maduración gonadal en ambos sexos comienza cada año en el período que abarca entre el fin de la estación de sequía, cuando se registran las más altas temperaturas, y el inicio de la temporada de lluvias. La maduración alcanza valores máximos en el primer tercio del periodo de lluvias para luego caer abruptamente, debido al proceso de desove.



**Figura 1.** Variación anual de las precipitaciones, la temperatura y el Índice Gonadosomático (GSI) de *Pygocentruscariba* durante el ciclo reproductivo en los llanos venezolanos (tomado de Guerrero *et al.* 2009).



**Figura 2.** Variación estacional en el contenido de noradrenalina (NA), dopamina (DA), GnRH y Gonadotropinas (GTH), y niveles plasmáticos de 17beta-estradiol (17B-E) del teleosteo *Pygocentruscariba* durante el ciclo reproductivo (tomado de Guerrero *et al.* 2009).

La Figura 2 muestra el comportamiento hormonal del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas durante las diferentes etapas de la maduración gonadal de las hembras de *P. cariba*. Allí se observa que el inicio de la maduración gonadal (aumento del IGS) es precedido de un aumento en la concentración de dos neurohormonas hipotalámicas, la noradrenalina (NA) y la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), las cuales estimulan la activación del eje reproductivo al aumentar la producción por la adenohipófisis de las hormonas gonadotróficas (GTH). La GTH es la hormona que estimula la activación del tejido gonadal y participa estimulando todos los pasos en la producción y la maduración de los gametos sexuales en ambos sexos, incluida la producción de las hormonas esteroideas sexuales: estrógenos, andrógenos y progestágenos. En la Figura 2 también se observa un marcado aumento en la producción de 17beta-Estradiol (17b-E), principal estrógeno en los teleósteos, que alcanza su valor máximo en el último tercio del periodo de predesove. En ese momento, el grado de maduración alcanzado por los ovocitos es alto lo que permite la producción de mayores cantidades de 17b-E. La dopamina (DA) hipotalámica reportada como una hormona inhibitoria de la actividad del eje reproductivo en muchas especies de teleósteos, aparece aumentada durante la fase de desove, cuando el proceso de maduración ya ha concluido. Esta coincidencia podría indicar su participación en la disminución de la síntesis de la GTH en la adenohipófisis que ocurre previo al periodo de reposo reproductivo, iniciado luego del desove y que se mantiene hasta el comienzo de la siguiente estación de sequía (Guerrero *et al.* 2009).

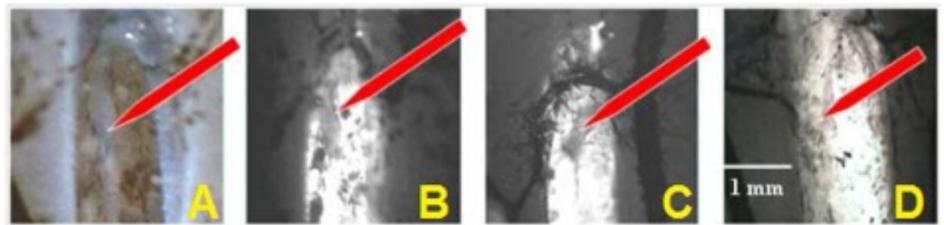
La sincronización temporal de un evento fisiológico tan importante para todos los seres vivos como es la reproducción, ha demostrado ser un proceso muy complejo, organizado desde el nivel genético. El estudio de las señales y de los mecanismos fisiológicos involucrados en la sincronización de las funciones orgánicas con los ciclos geofísicos diarios y/o anuales (ritmos circadianos y circanuales o estacionales) constituye actualmente un área de investigación muy importante internacionalmente.

En los mamíferos y otros vertebrados está bien documentado el papel de la hormona melatonina producida por la glándula pineal debido a su participación en el control de las funciones circadianas y estacionales. En la mayoría de las especies de peces estudiadas, la glándula pineal es un órgano fotoneuroendocrino, el cual sintetiza y secreta melatonina en respuesta a un generador de ciclos de 24h, endógeno (reloj circadiano) y/o en respuesta a la alternancia de los ciclos diarios luz-oscuridad en el exterior (fotoperíodo). Sin embargo, en las especies tropicales este aspecto ha sido muy poco estudiado. En este sentido, en el Laboratorio decidimos investigar la participación de la melatonina y de los ritmos circadianos y estacionales en la sincronización de las señales externas con la actividad del eje reproductivo. Esta investigación fue posible gracias a la colaboración del Dr. Germán Poleo de la Estación de Acuicultura de la Universidad Centro Occidental "Lisandro Alvarado" en Yaritagua, y para ella se utilizó como modelo de estudio una especie de teleosteo mantenido en la Estación, perteneciente a la familia *Doradidae*, el Bagre Sierra Negra, *Oxydoras sifontesi* (Fernández-Yépez, 1968), presente en toda la cuenca del Río Orinoco y muy apreciado por el sabor de su carne.

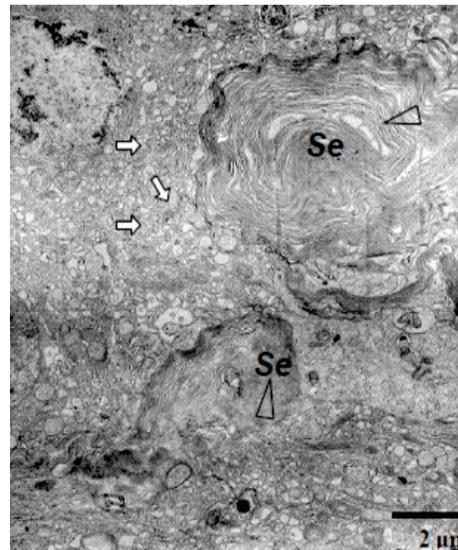
El trabajo se inició con una caracterización morfológica, histológica y subcelular del órgano pineal de *O. sifontesi*, empleando los protocolos histológicos clásicos de fijación y contrastación para microscopías de luz y electrónica de transmisión (Chávez-Aponte *et al.* 2009). El estudio reveló la presencia de un órgano pineal cuya vesícula terminal se une al diencéfalo por un pedúnculo muy largo y delgado, de aproximadamente 2 cm de longitud, formado por ejes neuronales que se originan en la línea media entre el diencéfalo y

el telencéfalo, región que en esta especie queda cubierta por la porción distal del cerebelo el cual se haya plegado dorsalmente en dirección postero-anterior.

Así, la vesícula pineal se ubica en el extremo distal del tallo pineal, en dirección anterior, debajo de la ventana pineal, un foramen situado en la cara dorsal del cráneo, recubierto por un tejido pigmentado pero traslúcido (Figura 3). Ese estudio también permitió poner en evidencia, en cortes ultrafinos de la vesícula pineal analizados por microscopía electrónica, que los pinealocitos (células especializadas en la síntesis de la hormona melatonina) de *O. sifontesi* presentaban un sistema de membranas multilamellar semejante al observado en los conos y bastones de la retina, presente en otras especies de teleósteos que se ha denominado “polo fotorreceptor” del pinealocito (Figura 4) (Chávez-Aponte *et al.* 2009; Carvajal, 2016). Las evidencias halladas en el estudio morfológico señalaban la presencia de una glándula pineal con capacidad fotorreceptora que podría formar parte del mecanismo de regulación de la síntesis y secreción de melatonina.

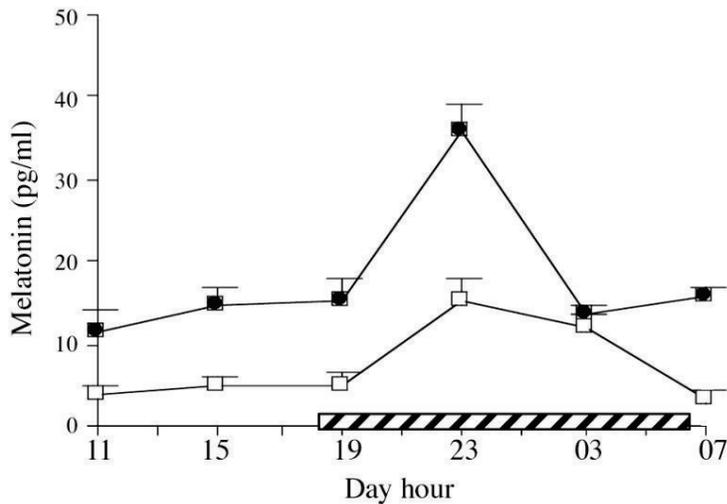


**Figura 3.** Imágenes de la ventana pineal en tres ejemplares adultos de *O. sifontesi*. A y B corresponden al mismo ejemplar. A. Vista con luz directa. B, C y D. Vista a trasluz, con luz a través de la ventana pineal. Las flechas señalan la ubicación de la vesícula pineal, la cual se observa como un cuerpo opaco ubicado en la zona posterior de la ventana pineal. (tomado de Chávez-Aponte *et al.* 2009).



**Figura 4.** Micrografía electrónica del fotorreceptor del órgano pineal de *Oxydoras sifontesi* en la fase diurna. El segmento interno (Se) está internalizado (tomado de Chávez-Aponte *et al.* 2009).

El siguiente fue un estudio *in vivo* donde se registró la concentración plasmática de melatonina en periodos de 24h en peces sometidos a diferentes condiciones de iluminación. Los resultados reportaron la presencia de oscilaciones diarias en los niveles de melatonina, con valores máximos durante la noche, tanto en el grupo de peces expuesto al fotoperiodo natural, como en el grupo mantenido en oscuridad continua por varios días previo al ensayo (Figura 5) (Guerrero *et al.* 2008a).



**Figura 5.** Variación diaria y circadiana de la concentración de la melatonina plasmática en el Bagre Sierra *Oxydoras sifontesi*. Cuadrados blancos: peces mantenidos bajo fotoperiodo natural. Cuadros negros: peces mantenidos en oscuridad total por 72 horas antes del experimento. La barra horizontal rayada representa el período de noche real y subjetiva (tomado de Guerrero *et al.* 2008a).

Ese resultado en particular indica claramente que la secreción diaria de melatonina en esta especie fluctúa con características de un verdadero ritmo circadiano ya que se mantiene en ausencia de la señal luminosa el cual, por definición, estaría controlado por un “reloj circadiano” endógeno.

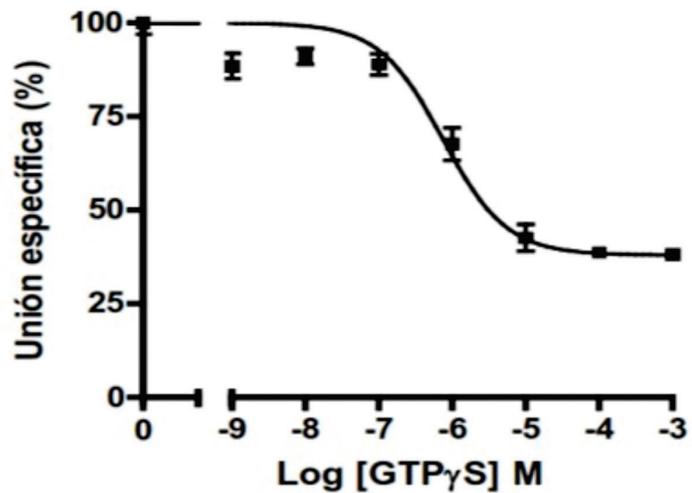
En paralelo con el estudio que demostró la presencia tanto de las estructuras anatómicas responsables de la secreción de melatonina como de la presencia de la hormona en el plasma de *O. sifontesi*, también se llevó a cabo en el laboratorio una extensa investigación que tenía como objetivo el estudio de la distribución y la caracterización cinética y farmacológica de los receptores de melatonina en el eje cerebro completo y en algunas estructuras cerebrales relacionadas con el control del eje reproductivo como el hipotálamo (Vanegas, 2012a y b). Así, se caracterizaron los sitios de unión de melatonina presentes en cerebro y diversas estructuras cerebrales mediante ensayos de unión con el radioligando 2-[<sup>125</sup>I]iodomelatonina (<sup>125</sup>I-Mel). Los experimentos cinéticos demostraron que la unión específica de este ligando es tiempo-dependiente y reversible en presencia de melatonina. Por otro lado, los experimentos de saturación demostraron que la <sup>125</sup>I-Mel se une a un receptor de alta afinidad, con una *Kd* de 49,4 pM y una *Bmax* de 4,09 fmol/mg de proteína (Tabla 1).

**Tabla 1.** Constantes de unión de los receptores de <sup>125</sup>I-Mel presentes en el cerebro de *O. sifontesi*.

Región	<i>Kd</i> (pM)	<i>Bmax</i> (fmol/mg prot.)
Cerebro completo	49,4 ± 1,12	4,086 ± 0,32
Hipotálamo	95,47 ± 2,24	1,279 ± 0,12
Techo óptico	113,9 ± 2,32	11,34 ± 1,03

Los datos son presentados como la media ± SEM. (tomado de Vanegas, 2012b)

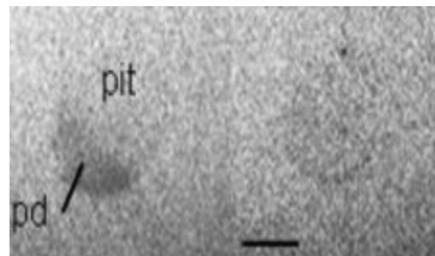
Los experimentos de competencia usando diversos análogos de melatonina, revelaron que estos sitios de unión son altamente específicos para la melatonina. El tratamiento con un análogo de GTP, significativamente redujo la unión específica del radioligando (Figura 6), indicando que los receptores de melatonina en el cerebro de *O. sifontesi* están acoplados a proteína G.



**Figura 6.** Inhibición de la unión específica de la  $^{125}\text{I}$ -Mel a membranas de cerebro completo por GTP $\gamma$ S. La unión es expresada como el porcentaje de la unión específica obtenida en ausencia de GTP $\gamma$ S. Esta curva fue ajustada por la ecuación de una curva sigmoide dosis-respuesta ( $R_2 = 0,92$ ). (tomado de Vanegas, 2012).

Actualmente se conoce que la mayoría de los peces presentan tres subtipos de receptores de Melatonina (MelR): Mel1a, Mel1b y Mel1c, cuya distribuciones bastante amplia, e incluye muchos tejidos y órganos. Así, nos propusimos investigar la distribución de los diferentes subtipos de receptores de melatonina en el eje reproductivo para lo cual se utilizaron diferentes metodologías, desde técnicas histológicas clásicas como la inmunohistoquímica y la autorradiografía de receptores, hasta la clonación parcial de receptores e hibridación *in situ*.

Los estudios de autorradiografía del receptor mostraron que la distribución de los receptores de melatonina en el cerebro es similar a lo reportada en otras especies de teleósteos. Sin embargo, el fuerte marcaje observado en el área anterior del hipotálamo, evidencia la posibilidad de una acción directa de la melatonina como regulador de la actividad hipofisiotrópica. También se detectó marcaje en la hipófisis (Figura 7), uno de las estructuras del sistema endocrino clave para el control de la reproducción por su papel productor de GTH (Guerrero *et al.* 2008b)



**Figura 7.** Localización autorradiográfica de los sitios de unión de  $^{125}\text{I}$ -Iodomelatonina en la pituitaria de *O. sifontesi*. Izquierda: Unión específica de melatonina; Derecha: Unión no específica. Barra: 30 $\mu\text{m}$  (tomado de Guerrero *et al.* 2008b).

Se realizó la clonación parcial de los receptores Mel1a y Mel1c, mas no la del subtipo Mel1b, de la cual, a pesar del análisis de numerosos clones, no se encontró una secuencia equivalente a dicho receptor.

El estudio por RT-PCR reveló una amplia distribución de la expresión de ambos subtipos de receptores tanto a nivel del cerebro como en otras estructuras y órganos de la periferia,

especialmente se encontró, en consistencia con los hallazgos anteriores, una clara expresión en el eje telencéfalo/hipotálamo-hipófisis-gónadas (Tabla 2).

**Tabla 2.** Valores densitométricos relativos de la expresión de Mel<sub>1a</sub> y Mel<sub>1c</sub> en tejidos involucrados en la reproducción..

		Tejidos			
		Tel	Hip	Pit	Ova
Mel <sub>1a</sub>	♀ III MD	0,47	0,43	0,55	0,60
	♀ III MN	ND	0,45	0,29	0,54
Mel <sub>1c</sub>	♀ III MD	0,40	0,20	0,00	0,55
	♀ III MN	ND	0,37	0,00	0,62

Abreviaciones: Tel, telencéfalo; Hip, hipotálamo; Pit, hipófisis; Ova, ovarios.  
Estados de desarrollo gonadal (Marcano *et al.* 2007): III, en maduración.  
Otras abreviaciones: MD, mediodía; MN, medianoche; ND, no determinado.

Los resultados muestran la expresión de los receptores de melatonina tipo Mel<sub>1a</sub> y Mel<sub>1c</sub>, en áreas cerebrales involucradas al control neuroendocrino, como el área preóptica y el hipotálamo anterior. En la hipófisis se encontró expresión del ARNm del receptor subtipo Mel<sub>1a</sub> pero no de Mel<sub>1c</sub>. En las gónadas de ambos sexos, se encontró la expresión de los dos subtipos estudiados.

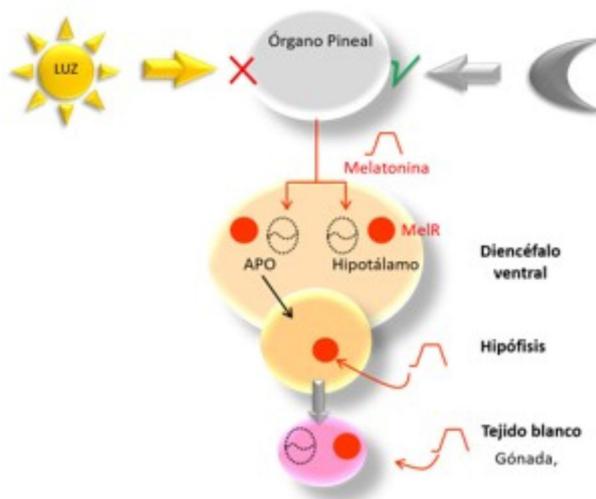
La ubicación de los sitios de expresión celular de Mel<sub>1c</sub> en el cerebro y en las gónadas de *O. sifontesi* fue examinada por hibridación *in situ*. Este estudio permitió detectar señales fuertes de expresión en varios núcleos del telencéfalo, diencefalo, mesencefalo y cerebelo; mientras que en gónadas se observó una expresión en poblaciones de células germinales con diferentes grados de madurez. La expresión reiterativa de los diferentes subtipos de receptores de melatonina en todos los niveles del eje reproductivo puesta en evidencia con diferentes aproximaciones metodológicas apoya la hipótesis sobre la participación de la melatonina en el control de la función reproductiva también en especies de peces del Neotrópico.

Más recientemente hemos querido profundizar en el funcionamiento del sistema fotoneuroendocrino de *Oxydoras sifontesi*. Para ello hemos desarrollado un sistema de cultivos *ex vivo* del órgano pineal bajo diferentes condiciones de iluminación artificial. La producción de melatonina secretada al medio de cultivo se cuantificó por HPLC con detección por fluorescencia. Las concentraciones de melatonina producidas en las diferentes condiciones de iluminación se agruparon y se compararon con base a diferentes criterios. A partir de estos resultados logramos demostrar que el órgano pineal de *O. sifontesi* si es una estructura fotorreceptora, y es capaz de sintetizar la melatonina, únicamente durante la fase oscura del fotoperiodo. Este estudio también nos reveló que la producción de melatonina por las glándulas aisladas, si bien presenta claramente un patrón nocturno de secreción, dicha fluctuación no corresponde a un verdadero ritmo circadiano ya que no es sostenido en condiciones de oscuridad continua, sino que depende de la alternancia de los períodos de oscuridad/iluminación de 12h cada uno. Es decir, los resultados obtenidos niegan la existencia de un reloj circadiano en las células pineales, como ha sido demostrado en otras especies de teleosteos. Este trabajo constituyó el primer estudio de este tipo realizado en un pez Neotropical y nos llevó a proponer a *O. sifontesi* como una variante filogenética del

sistema fotoneuroendocrino diferente a las descritas en los teleósteos (Carvajal, 2016).

Es importante añadir que como producto de una colaboración internacional con el Dr. J. Falcón de la Universidad Paris6 de Francia, se logró incluir la especie *O. sifontesi* en un estudio comparativo internacional sobre las características cinéticas de la enzima arilalquilamina N-acetil transferasa (AA-NAT), responsable de la síntesis de la hormona melatonina en la pineal en peces que habitan diferentes latitudes, frente a diferentes sustratos y diferentes temperaturas (Cazaméa-Catalan *et al.* 2012). Ello requirió la clonación completa de la AA-NAT y su reconstitución en sistemas *in vitro*. La AA-NAT mostró una gran afinidad por la serotonina y una falta de inhibición por el sustrato. Se reportó que su actividad variaba en función de la temperatura, pero su eficiencia catalítica era prácticamente constante, por lo que los efectos de la temperatura que han sido descritos sobre la producción pineal de melatonina parecen ser mediados no sólo por modificaciones en la cinética de la AANAT, sino también a través del AMP cíclico. La AA-NAT mostró igualmente ser extremadamente termoestable, lo que le confiere la propiedad de producir melatonina a las altas temperaturas en que habita *O. sifontesi*.

Con base a estos hallazgos hemos logrado avanzar en la estructuración de un esquema sobre los posibles factores y mecanismos de control del eje reproductivo en especies de peces del Neotrópico, el cual resume parte de nuestro aporte en esta área de investigación (Figura 8). Finalmente, queremos resaltar que esta importante productividad científica se ha logrado gracias al trabajo de todos los miembros del Laboratorio, los temporales y los fijos, constituidos por los estudiantes de pregrado y de postgrado, el personal de apoyo técnico y administrativo y por los investigadores y colaboradores. Igualmente, gracias al apoyo financiero recibido del CDCH-UCV y de las diferentes entidades oficiales y privadas que han apoyado la investigación científica en Venezuela como el Conicit/Fonacit, la OPSU y el Proyecto BID-Fonacit II.



**Figura 8.** Esquema hipotético del eje neuroendocrino reproductivo de *O. sifontesi* como modelo de pez neotropical. Durante el día, la luz solar inhibe la producción de melatonina actuando sobre los fotorreceptores de la pineal. La producción de melatonina ocurre durante el periodo de oscuridad, modulando a través de receptores de alta afinidad la actividad de los núcleos hipofisiotrópicos hipotalámicos, de la adenohipófisis y de las glándulas sexuales. La producción de melatonina diaria es mayor durante el periodo de reposo sexual (estación lluviosa) y disminuye en la estación seca, por lo cual es muy probable que su efecto general sobre la maduración gonadal sea modulador negativo. Este esquema fue modificado de Falcón *et al.* 2007.

## Referencias

- Cáceres-Dittmar, G., Tapia, F. J., Guerrero, H. Y., Paiva, C. L., and Marcano, D. (1993). "Gonadotrophin-releasing Hormone immunoreactivity in the brain of the tropical freshwater fish, *Pygocentrusnotatus* (Teleostei-Characidae)". *Histol. Histopath.* 8: 133-138.
- Cardillo E., Marcano D., Poleo G., and Guerrero H. Y. (2008). "Reproductive cycle of the Venezuelan catfish "Sierra Negra" (*Oxydoras sifontesi*)". *Cybium(suppl)* 32:172-173.
- Carvajal, R (2016). "Órgano pineal del Bagre Sierra *Oxydoras sifontesi* como posible oscilador circadiano: Estudio de la secreción de melatonina mediante HPLC". Tesis de Maestría. Facultad de Medicina. Postgrado en Ciencias Fisiológicas. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.
- Cazaméa-Catalan D, Magnanou E, Helland R, Vanegas G, Besseau L, Bœuf G, Paulin CH, Jørgensen EH, Falcón J. (2012). "Functional diversity of teleost *AANAT2*: is the timezyme evolution driven by habitat temperature?". *Molecular Ecology* 21(20):5027–5041.
- Chávez-Aponte, E. O., Guerrero, H.Y., Cardillo, E., Marcano, D., Poleo, G.A., Finol, H.J., Bello, B., Velasco, E y Mejía, E. (2009). "Anatomy, histology and ultrastructure of pineal gland of the sawing catfish, *Oxydoras sifontesi* (Siluriformes:Doradidae): Some morphofunctional implications". *Acta Microscópica* 18:67-75.
- Díaz-Barberán, R., Guerrero, H. Y., Manrique, R., and Marcano, D. (1994). "Changes on plasma levels of  $17\beta$ -Estradiol after administration of an analogue of the luteinizing hormone releasing hormone (LHRH-A) and pimozide in *Diplectrumformosum* (Teleostei: Serranidae)". *Gen. Comp. Endocrinol.* 96: 172-178.
- Falcón, J., Besseau, L., Sauzet, S., and Bœuf, G. (2007). "Melatonin effects on the hypothalamo-pituitary axis in fish". *TEMS* 18(2):81-88.
- Gentile, F., Lira, O., and Marcano de Cotte, D. (1986). "Relationships between brain gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and seasonal reproductive cycle of "caribecolorado", *Pygocentrusnotatus*". *Gen. Comp. Endocrinol.* 64: 239-245.
- González, J., Guerrero, H., Cáceres, G. y Marcano, D. (1991). "Reproducción inducida de la Cachama, *Colossoma macropomum*, con extracto hipofisiario (EH) y un análogo de la hormona liberadora de las gonadotropinas (LHRH-A)". *Acta Cient. Venez.* 42: 229-231.
- Guerrero H. Y., Cardillo E., Poleo G., and Marcano D. (2008a). "Daily and annual variations of plasma melatonin in the tropical catfish "Sierra Negra" (*Oxydoras sifontesi*), related to the annual gonadal maturation". *Cybium (suppl)* 32:22-24.
- Guerrero H. Y., Cardillo E., Poleo G., Marcano D. (2009). "Reproductive biology of freshwater fishes from the Venezuelan floodplains". *FishPhysiolBiochem.* 35(1):189-196.
- Guerrero H. Y., Cardillo E., Vanegas G., Poleo G., Marcano D. (2008b). "Melatonin receptors in the brain and the pituitary of a Venezuelan catfish, "Sierra Negra" (*Oxydoras sifontesi*): Apreliminary 2-[ $^{125}$ I]-iodomelatonin binding study". *Cybium(suppl)* 32:38-39.

Guerrero, H., Cáceres, G., Paiva, C. L. y Marcano, D. (1990). “*Hypothalamic and telencephalic catecholamine content in the brain of the teleosts fish, Pygocentrusnotatus, during the annual reproductive cycle*”. Gen. Comp. Endocrinol. 80: 257-263.

Marcano D, Cardillo E, Rodríguez Ch, Poleo G, Gago N and Guerrero H.Y. (2007). “*Seasonal reproductive biology of two species of freshwater catfish from the Venezuelan floodplains*”. Gen. Comp. Endocrinol. 153:371-377.

Vanegas Toro, G (2012a). “*Caracterización de los receptores de melatonina en el cerebro del teleósteo venezolano Oxydoras sifontesi (Bagre Sierra)*”. Trabajo de Ascenso. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

Vanegas Toro, G (2012b). “*Caracterización de los receptores de melatonina y estudio del efecto de la temperatura sobre la actividad de la arilalquilamina N-acetiltransferasa pineal del bagre Sierra Negra, Oxydoras sifontesi*”. Tesis de Doctorado. Facultad de Ciencias. Postgrado de Biología Celular. Universidad de Los Andes.

## **LABORATORIO DE FISIOLÓGÍA RESPIRATORIA**

*Jefe (E): Dra. Dolores Moreno*

### **Resumen**

La Doctora Dolores Moreno ha colaborado en la reconducción de este Laboratorio de Fisiología Respiratoria luego del fallecimiento de su fundador (en 1977) Doctor Roberto Sánchez De León. Durante los últimos 5 años ha publicado 19 trabajos especialmente orientados hacia la fisiopatología y farmacología del asma bronquial y la enfermedad obstructiva crónica lo cual forma parte de las líneas de investigación del equipo latinoamericano para el estudio de estas patologías denominado grupo PLATINO.

**Palabras Clave:** Asma Bronquial; Enfermedad Obstructiva Crónica (EPOC); Niveles séricos de metaloproteinasa 9; Fisiopatología respiratoria; Grupo PLATINO.

## **RESPIRATORY PHYSIOLOGY LABORATORY**

### **Abstract**

Dra. Dolores Moreno belongs to PLATINUM Group, and has worked on the renewal of the Respiratory Physiology Laboratory after the death of its founder (1977) Dr. Roberto Sánchez De Leon. For these reasons the publications of Dra. Moreno made in the last 5 years they are part of the scientific heritage of the Institute of Experimental Medicine: Over the past 5 years he has published 19 works specially oriented pathophysiology and pharmacology of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease especially.

**Keywords:** Bronchial Asthma, Obstructive Chronic Disease (EPOC ) ; Serum Level from Metaloproteinase 9; Respirative Physiopathology: PLATINO GROUP.

Dolores del C. Moreno Cabarcas: Profesora a Tiempo Completo de la Cátedra de Patología General y Fisiopatología del Departamento de Ciencias Fisiológicas, de la Escuela de Medicina Luis Razetti. Facultad de Medicina.UCV.

Además realiza actividades de Asistencia médica y exploración funcional pulmonar a pacientes ambulatorios y hospitalizados en el hospital Universitario de Caracas, Servicio de Neumonología, y donde realiza fundamentalmente todas sus actividades de Investigación en el área de Neumonología. Aunque no se encuentra adscrita oficialmente todavía al Instituto de Medicina Experimental realiza actividades propias de esta Institución además de haberse responsabilizado de concluir todas las actividades inherentes a la conclusión exitosa de los Proyectos de Investigación que habían quedado inconclusos en el Laboratorio de Fisiología Respiratoria del cual era Jefe el fallecido Doctor Roberto Sánchez De León.

Por estas razones las publicaciones de la Doctora Moreno realizadas en los últimos 5 años forman parte del acervo científico del Instituto de Medicina Experimental en su Aniversario N° 75 para ser anexadas en la prestigiosa Revista Tribuna del Investigador editada por la

Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria (APIU) y que presentamos a continuación:

1.-De Sanctis JB, Mijares M, Suárez A, Campagnone R, Garmendia J, Moreno D, Salazar-Bookman, M. Pharmacological properties of thalidomide and its analogues. *Recent Pat. Inflamm Allergy Drug Discov*, 2010, 4 (2): 144-148.

2.-Montes de Oca María, Pérez-Padilla Rogelio, Tálamo Carlos, Halbert Ronald, Moreno Dolores, López María Victorina, Muiño Adriana, José Roberto B Jardim, Valdivia Gonzalo, Pertuzé Julio, Ana María B Menezes. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2010; 23(1): 29-35.

3.-Nancy Elizabeth Larocca G, Dolores Moreno, Jenny Garmendia, Juan Bautista De Sanctis. Niveles séricos de metaloproteína 9 (MMP-9) y del inhibidor tisular de MMP tipo 1 (TIMP-1) en pacientes venezolanos con asma o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Revista de la Facultad de Medicina* 33, Número 1, 2010: 6-10.

4.-Dolores Moreno, Nancy Elizabeth Larocca, Gur Levy, Juan Bautista De Sanctis. Estudio piloto de marcadores inflamatorios en el síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Revista de la Facultad de Medicina RFM volumen 33, Número 2, 2010: 118-123.*

5.-López Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muino A, Pérez-Padilla R, Tálamo C, Jardim JR, Valdivia G, Pertuzé J, Moreno D, Menezes AM. Sex-related differences in COPD in Five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* (2010); 36: 1034-1041.

6.-Nancy Elizabeth Larocca, Dolores Moreno, Jenny V. Garmendia, Juan Bautista De Sanctis. New Pharmacological treatments for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech repub.* 2011; 155 (1):43-50

7.- Nancy Elizabeth Larocca, Dolores Moreno, Jenny V. Garmendia, Juan Bautista De Sanctis. Role of Beta 2 agonists in Respiratory Medicine with particular attention to novel patents and effects on endocrine system and immune response. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2011, 5(3): 230-236.

8- Nancy Elizabeth Larocca, Dolores Moreno, Jenny V. Garmendia, Juan Bautista De Sanctis. Inhibitors of phosphoinositol 3 kinase and NFkB for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2011, 5(3): 178-183.

9.- M. Montes de Oca, R. J. Halbert, C. Tálamo, R. Pérez-Padilla, M. V. López, A. Muiño, J.R.B. Jardim, G. Valdivia, J. Pertuzé, D. Moreno, A.M.B. Menezes and the PLATINO team. Paid employment in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities: the PLATINO study. *Int. J. Tuberc. Lung dis* 15(9): 1259-1264. 2011.

10.-Garmendia, JV, Moreno D, Tálamo C, De Sanctis JB. Reactividad a aeroalérgenos en pacientes con EPOC en Caracas-Venezuela. *Pulmón*, 2011, 4, 25-28.

11.-Nancy Larocca, Dolores Moreno D, Jenny Valentina Garmendia, Olga V Velásquez, Joana Martín-Rojo, Carlos Tálamo, Alexis García, Juan Bautista De Sanctis. Beta 2 adrenergic receptor polymorphisms, at codons 16 and 27, and bronchodilator responses in

adults Venezuelan asthmatic patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012, 156.

12.-María Montes de Oca, Halbert RJ, López MV, Pérez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, Muiño Adrianna, José Roberto B. Jardim, Valdivia Gonzalo, Pertuzé Julio, and Menezes Ana María The Chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *European Respiratory Journal* 2012. 40:28-36.

13.-Alexis H. García, Dolores Moreno, Jenny V. Garmendia, Juan B. De Sanctis. Revisión de biomarcadores en asma y EPOC. *Neumol. Cir Torax.* Vol. 72-Nº 4. 299-305. Octubre-Diciembre 2013.

14.-Caraballo J, Gutiérrez J, Castro I, Trejo H, Pezzulo A, Cano C, Moreno D, Sánchez De León R Daño pulmonar inducido por aspiración de ácido: cambios vasculares tempranos. *Pulmón Año* 4, Nº 8, julio-Diciembre 2013: 13-20.

15.-Adriana Dáger, Victoria Medina-Carbonel, Luis Vargas y Dolores Moreno. Efectos del ácido acetilsalicílico en un modelo de tromboembolismo pulmonar agudo- *Pulmón.* Año 5, Nº9, Enero-Junio 2014,29-37.

16.-Jenny V.Garmendia, Dolores Moreno, Alexis H.García and Juan B.De Sanctis. Metabolic Syndrome and Asthma. *Recent Patents on Inflammation & Immune Drug Discovery* 2014,8,1-7.

17.-Dolores Moreno, Alexis García, Diego Lema, and Juan B.De Sanctis. Surfactant protein D in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Recent Patents on Inflammation & Immune Drug Discovery* 2014,8,1-5.

18.- Dolores Moreno, Judith Barroso and Alexis García. Vaccines for patients with COPD. *Recent Patents on & Allergy Drug Discovery* 2015,9:0-0.

19.- Vargas L, Dager A, Melone A, Mc Quattie A, Sánchez de León R †, Moreno D. Embolismo pulmonar graso autólogo en pulmones aislados y perfundidos de conejo: modelo de daño pulmonar agudo. *Revista Pulmón* 2015. Año 6. No 11. Enero-Junio 2015.

## **Distinciones**

Clasificación como Miembro del Programa del Estimulo a la Investigación en la Categoría de INVESTIGADOR NIVEL A2, por el Período 2014-2016. Ministerio del Poder Popular para Ciencia y Tecnología-Observatorio Nacional de Ciencia y Tecnología. Doctora Dolores Moreno.

## **LABORATORIO DE CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA**

*Jefe (E): Dr. Antonio D'Alessandro Martínez*

### **Resumen**

Este laboratorio creado en 1998 por la Doctora Nilda Negretti teniendo como Misión la de estudiar el manejo del calcio en células cardíacas en condiciones normales y su manipulación en el mejoramiento de condiciones patológicas, tarea a la cual se le ha sumado más recientemente el Profesor Antonio D'Alessandro M quien en los últimos 5 años ha publicado 9 trabajos en revistas arbitradas, en temas tales como Mecánica de la difusión del ión calcio (Ca<sup>2+</sup>) y generación de fuerza en bioestructuras contráctiles y Modelaje y Simulación computacional del Sistema Cardiovascular.

**Palabras Clave:** Células cardíacas, Manejo del calcio, Simulación computacional del Sistema Cardiovascular.

## **LABORATORY MYOCARDIAL CONTRACTILITY**

### **Abstract**

This laboratory was created in 1998 by Dr. Nilda Negretti and the Lic. Maria Rafaela Perez B. as Research Assistant with the mission of studying the calcium handling in cardiac cells under normal conditions and handling in improving pathological conditions. A task, which most recently joined Professor Antonio D'Alessandro M, who in the last 5 years has published 9 papers in journals, on topics such as mechanics diffusion of calcium ions (Ca<sup>2+</sup>) and contractile force generation in biostructures and computer-assisted modeling and simulation of Cardiovascular System.

**Keywords:** cardiac cells, calcium handling, simulation of Cardiovascular System.

El laboratorio de Contractilidad Miocárdica fue creado en 1998, con la Dra. Nilda Negretti como Jefe y la Lic. María Rafaela Pérez B. como Asistente de Investigación. En el año 2009 fue adscrito a este Laboratorio el Profesor de la Cátedra de Fisiología Antonio D'Alessandro Martínez.

### **A continuación se presentan las actividades de investigación realizadas en los últimos 5 años**

Proyectos:

1 Mecánica de la difusión del ión calcio (Ca<sup>2+</sup>) y generación de fuerza en bioestructuras contráctiles. Universidad Central de Venezuela y San Diego State University (USA). En desarrollo.

2. Didáctica de la Fisiología Renal. En desarrollo.

3.-Modelaje y Simulación computacional del Sistema Cardiovascular. Financiado por

la Dirección de Investigación de la Universidad Simón Bolívar. Núcleo del Litoral. Culminado

4. Efectividad del computador en la enseñanza de la fisiología humana a nivel superior. Financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV. Proyecto No. 09-10-4366-1999. Etapa 1. Informe aprobado por el CDCH-UCV. 18-07-05. Culminado.

### **Publicaciones en los últimos 5 años**

1. Dinámica de fluidos computacional aplicada al estudio del flujo sanguíneo en el cayado aórtico humano y sus principales ramas. William Bracamonte-Baran, Johane Bracamonte, Miguel Baritto, Antonio D'Alessandro-Martínez. Ingeniería, Investigación y Tecnología. Vol. XVII. No. 1. Enero- Marzo. 2016. Pp: 45-60. Universidad Autónoma de México (UNAM). Formato: Impreso y Digital.

2.-La memoria cardíaca en perspectiva: mecanismos e implicaciones clínicas. Christopher A. Febres-Aldana, Ruth Fernández-Ruiz, Anthony J. Febres-Aldana, Antonio D'Alessandro Martínez. Avances Cardiol. 2015; 35(4):230-239. Formato: Digital.

3.- Electrofisiología, mecanismos moleculares y '-ómicas' de la fibrilación atrial. Bases para una medicina personalizada. Christopher A. Febres-Aldana, Ruth Fernández-Ruiz, Anthony J. Febres-Aldana, Antonio D'Alessandro Martínez. Insuf. Card. 2015; 10 (4): 169-202. Formato: Digital.

4.-Análisis de seis textos de Fisiología consultados por los estudiantes del segundo año de Medicina, de la Escuela Luis Razetti, de la Universidad Central de Venezuela. Antonio D'Alessandro-Martínez, Ana Blanco Díaz y Jacobo Villalobos. Revista de Pedagogía. No. 99. Pp175-199. 2015. Formato: Digital.

5.-Lamina-specific loss of inhibition may lead to distinct neuropathic manifestations: a computational modeling approach. Erick J. Argüello P., Ricardo J. Silva B., Mónica K. Huerta, Antonio D'Alessandro M. Research Biomedical Engineering. Vol. 31, No. 2, p. 133-147, 2015. Formato: Impreso y Digital.

6.- Los paradigmas en la Física, retardos difusionales e implicaciones didácticas. Antonio D'Alessandro Martínez, José Luis Michinel, Manuel Malaver de la Fuente. Revista de Investigación de la UPEL-IPC. Vol. 39. No. 86. Pp 191-219. 2015. Formato: Digital.

7.-Fundamentos para la elaboración de un libro electrónico de fisiología humana para estudiantes de medicina. Antonio D'Alessandro Martínez, Miriam Rivas Salazar, Noelina Hernández, Adelaida Crespo-Armas, Venezuela Azavache, María de Lew, Vladimir Peña. VITAE. Academia Biomédica Digital. Enero-marzo 2013. No.53. Formato: Digital.

8.- Modelaje físico-matemático unidimensional de la Difusión-Reacción del ión  $Ca^{2+}$  en estructuras biocontráctiles (caso: célula de músculo liso). A. D'Alessandro Martínez, Robert Córdova Rangel y Engels D'Alessandro Cáceres. Revista de la Facultad de Ingeniería de la UCV. Vol 27, No.1, pp. 7-17, 2012. Formato: Digital.

9. Modelaje matemático unidimensional del efecto de la Calmodulina y SERCA en la Difusión del  $Ca^{2+}$  citosólico en una célula de músculo liso. A. D'Alessandro Martínez, Robert Córdova Rangel y Engels D'Alessandro Cáceres. VITAE. Academia Biomédica

## **Material docente**

1.-Libro: Biofísica y Fisiología de la circulación sanguínea periférica humana. Vol. I. Ediciones de la Biblioteca de la UCV (EBUC). Reimpresión con Revisión. 2014. ISBN: 980-00-2119-1. Depósito Legal: If17520036101925. Formato: Impreso.

2. Libro: Enseñanza de las Ciencias Físicas. Antonio D'Alessandro Martínez. Ediciones Nueva Física. 2013. ISBN: 978-980-7565-02-8. Depósito Legal: If25220135304357. Formato: Digital.

3. Libro: Tópicos de Biofísica. Antonio D'Alessandro Martínez y Luis Lara Estrella. Ediciones Nueva Física. 2013. ISBN: 978-980-7565-01-1. Depósito Legal: If25220135743496. Formato: Impreso.

4. Libro: Biofísica y Fisiología de la circulación sanguínea periférica humana. Vol. II. Ediciones Nueva Física. 2013. ISBN: 978-980-7565-00-4. Depósito Legal: If25220125744261. Formato: Impreso.

## **Distinciones**

Clasificación como Miembro del Programa del Estimulo a la Investigación en la Categoría de INVESTIGADOR NIVEL A, por el Período 2011-2013. Ministerio del Poder Popular para Ciencia y Tecnología-Observatorio Nacional de Ciencia y Tecnología. Licenciada María Rafaela Pérez -Bido.

## **LOGROS DEL LABORATORIO BIOTERIO DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL. UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA (2010-2014)**

*Jefe (E): Manuel Jesús Moya Acosta*

*Laboratorio Bioterio, Instituto de Medicina Experimental “Dr. José Gregorio Hernández”-UCV. mesumoya@yahoo.es*

### **Resumen**

La experimentación animal es un componente esencial en la investigación biomédica. El Laboratorio de Bioterio del Instituto de Medicina Experimental-UCV tiene como misión producir animales de laboratorio, en calidad y cantidad, requeridos por la Institución, de acuerdo a los proyectos de investigación y programas de docencia, garantizando los principios éticos en su uso. El objetivo del presente trabajo es dar a conocer los principales logros obtenidos por este Laboratorio durante el periodo 2010-2014.

**Palabras Clave:** Bioterio, producción, ratas de laboratorio, logros, actividades científicas.

## **ACHIEVEMENTS IN THE ANIMAL FACILITIES. INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL. UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA (2010-2014)**

### **Abstract**

Animal experimentation is an essential component in biomedical investigation. The laboratory animal center of the Instituto de Medicina Experimental UCV has the mission of producing animals for research uses with the quantity and quality required by the institution, meeting necessities of: research projects, and teaching programs, guaranteeing the ethic principles in their use. The objective of the present work, is showing the achievements made by this Section during de 2010-2014 period.

**Keywords:** Laboratory animal center, production, laboratory rats, achievements, scientific activities.

### **Introducción**

El uso de animales de laboratorio en estudios de investigación biomédica, docencia y producción de reactivos biológicos en general, representan un elemento fundamental en el desarrollo de importantes avances para entender, prevenir y tratar un extenso rango de patologías, en beneficio de la salud humana y también está enfocado en las Ciencias Veterinarias. El Bioterio es una Unidad de servicio con una estructura física y organizacional especialmente diseñada para la cría, mantenimiento de animales de laboratorio destinados a los fines docentes y de investigación. El Bioterio del Instituto de Medicina Experimental nace con la creación del Instituto en el año 1939.

## Antecedentes

El Bioterio inicia sus actividades en la antigua Casona que fungía de sede a la Escuela de Medicina ubicada en la parroquia de San Juan del actual Municipio Libertador, recibiendo el nombre de Cuadras de Animales. Desde su fundación ha transitado por diferentes fases: En el año 1950 el Instituto de Medicina Experimental se muda a su nueva sede ubicada en la Ciudad Universitaria, En marzo del año 60 se inician los trabajos de ampliación del ala sur de la actual sede. Para el año 61, específicamente en el piso 3 del edificio se acondicionó un amplio recinto destinado a la Cuadra de Roedores en Experimentación de forma transitoria, mientras se concluía la ampliación sur del edificio. Así, se procedió al acondicionamiento de los salones 333, 334 y 335 convirtiéndolos en un sólo recinto amplio y con las instalaciones adecuadas para ubicar en ella la Cuadra de Roedores. (Instituto de Medicina Experimental 1956-1960).

A comienzos del año 1963 el Ministerio de Obras Públicas (MOP) reinicia los trabajos encaminados a la construcción de la cuadra de animales y talleres en la zona sur. La culminación de esta obra permitió mantener la cría de animales en condiciones higiénicas, con suficientes espacios y adecuada protección, todo lo cual redundó en el progreso de la investigación científica que se cumple en la institución. (Historia del Instituto de Medicina Experimental 1960-1973).

La obra estaba destinada a la ubicación de la Cuadra de Animales y se culminó en mayo del año 1964, la cual consta de dos secciones: una destinada a otros mamíferos y la otra destinada a roedores. (Historia del Instituto de Medicina Experimental 1974-1980). Actualmente recibe el nombre de Bioterio “Emilia Pérez Ayuso”, el cual fue conferido por el Consejo Técnico del IME con la unidad ejecutora (UE: 0933000300) del Instituto de Medicina Experimental; es el Bioterio más antiguo y de mayor capacidad de los cinco (05) que existen en la Facultad de Medicina.

Actualmente cuenta con los siguientes integrantes: MV, MSc. Manuel Jesús Moya Acosta, Jefe del Laboratorio, y los Br.(es) Pedro Heredia, Estibens Castro, Auxiliares Técnicos de Investigaciones Científicas de Bioterio.

## Misión

El Bioterio del Instituto de Medicina Experimental “Dr. José Gregorio Hernández”-UCV tiene como misión producir animales de laboratorio, en calidad, cantidad y tiempos requeridos por la Institución, de acuerdo a los proyectos de investigación y programas de docencia, y/o centros de investigación pública y privada, garantizando los principios éticos en su uso. Cuenta con personal capacitado e identificado con los principios de ética y responsabilidad, asimismo con la infraestructura y equipos necesarios para la ejecución de los procesos propios de la actividad.

Dentro de sus objetivos están:

- Aplicar métodos de reproducción reconocidos a nivel internacional.
- Organizar la entrega de los animales de laboratorio de acuerdo con la demanda para proyectos de investigación y programas de docencia.
- Asesorar al personal académico usuario que lo requiera, tanto en el área, como en investigación y docencia para el mejor aprovechamiento del material biológico producido en la unidad de bioterio.
- Impartir Docencia a estudiantes pre-y post grado, en el uso y manejo del animal de laboratorio.

Para poder responder a estas necesidades, durante el periodo 2010-2014 se produjeron

6.127 unidades ratas de la cepa Sprague Dawley se entregaron 4.687 unidades (Gráfico 1), distribuidas en Secciones, Cátedras, Laboratorios y otras dependencias de la UCV, así como a otras universidades nacionales y laboratorios privados.

## Principales logros durante el periodo 2010-2015

En atención al plan de acción para mejorar las condiciones sanitarias del Bioterio, se dotó de un sistema de ventilación forzada de 5 toneladas, climatizando dos salas de producción, equipo donado por el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, (INHRR) en el marco de la Ley de Responsabilidad Social. De manera relevante posee una cepa de las ratas Sprague-Dawley que es utilizada por una gran cantidad de usuarios en el país.

Actualmente, el Bioterio del IME aloja parte del núcleo de expansión de la cepa de ratones NIH, principal sustrato biológico requerido para la producción y control de biológicos, medicamentos y diagnóstico entre otros., pertenecientes al INHRR, mientras se concluye los trabajos de adecuación y remodelación de Bioterio de Cría de dicho Instituto.

En el ámbito de salud del pueblo venezolano, se contó con el desarrollo de 5 proyectos de investigación entre personal de la institución y de otras facultades:

- Diseño de un polímero biodegradable para osteosíntesis de huesos largo”. Investigadores Natalia Cuervo, Ernesto Trejo, Moya A. Manuel J. y Paul Coronel Instituto Nacional de Bioingeniería(INABIO) Facultad de Medicina.
- Aceite de seje (*Oenocarpus bataua*): efecto sobre marcadores de inflamación y estrés oxidativo. Fitoquímicos con propiedades antioxidantes. Investigadores María Isabel Giacopini, Manuel Moya, Herrera Julio, Moncada Pedro y Muñoz E., Yeny. Categoría PEI. Facultad de Medicina. UCV. Instituto de Medicina Experimental. Sección de Lipidología.
- Caracterización hemato-química y curva de crecimiento de la rata Sprague Dawley (SD) del Instituto de Medicina Experimental –UCV, en condiciones convencionales. Investigador: Moya A. Manuel J. Instituto de Medicina Experimental. Bioterio.
- Evaluación de la calidad genética de las ratas consanguíneas cepa Sprague Dawley (SD) a través del extracto de ADN y análisis de dos marcadores moleculares. Investigadores: Moreno Melcenia, Milani Nadia, Espinoza María, Moya A. Manuel J. y De Jesús Rosas Bioterio Instituto de Biomedicina UCV-MPPS.
- Proyecto. G200600132 “Desarrollo de la Red de Bioterio para la Producción y uso de Biomodelos de Laboratorio. (Reto Bioterio) Coordinador Nacional Manuel Moya Acosta. FONACIT. Misión Ciencia.

## Publicaciones

- 1) Estudio comparativo del consumo de aceite de oliva virgen o seje sobre el perfil lipídico y la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) del plasma de ratas. Rev. Archivos Latinoamericanos de Nutrición Vol. 61 N° 2, 2011 Autores María Isabel Giacopini, Guerrero Omaira, Moya Manuel y Virgilio Bosch.
- 2) Manual de Bioseguridad para un Bioterio de Experimentación. Rev Zoocriaderos Vol. 5 Art. 2 2012, Autores Briceño Egleé & Manuel Moya
- 3) Evaluation of genetic quality of Outbred Sprague Dawley rats through extraction DNA with Ananase and analysis of two molecular markers RevTrangenic Res(2013) 22:201-250 Autores Moreno Melcenia, Milani Nadia, Espinoza María, Moya Manuel y De Jesús Rosas.

## Actividades de extensión y docencia

Doce presentaciones en reuniones científicas nacionales y 2 internacionales, 11 conferencias nacionales y 2 internacionales, participación en 17 reuniones técnicas (3 internacionales)

relacionadas con equipamiento y diseño de Bioterio, Delegado de la Federación de Sociedades Sudamericanas en Ciencias de Animales de Laboratorio (FESSACAL), se impartieron 164 horas docentes a estudiantes pre y post grado, en el uso y manejo del animal de laboratorio. Con fines de implementar normativas en bioseguridad en Bioterio, se realizó la tutoría de la tesis de Maestría: Manual de Bioseguridad para un Bioterio de Experimentación, Universidad Central de Venezuela. Facultad de Farmacia, Escuela Dr. Jesús María Blanco, Postgrado Aseguramiento de la Calidad, a la cual se le otorgó el Premio Bienal Postgrado Aseguramiento de la Calidad 2014, con Mención Honorífica, autora: Farmacéutica Eglee del Valle Briceño Salinas. Tutores: Lic. Ciro Fuenmayor y MSc. Manuel J. Moya Acosta.

Dentro de las actividades del desarrollo del talento humano especializado (Seminarios/Talleres/Cursos/Congresos) se participó en 21 actividades, en calidad de organización, ponencia y asistencia, a nivel nacional e internacional.

Se obtuvo el premio a la Investigación Científica Básica “Dr. José María Vargas” en su XVIII edición (2012), por el trabajo titulado “Estudio comparativo del consumo de aceite de oliva virgen o seje sobre el perfil lipídico y la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) del plasma de rata” en conjunto con los investigadores: María Isabel Giacopini, Omaira Guerrero, Manuel Moya y Virgilio Bosch.

El profesor Manuel Moya Acosta ha sido galardonado con otros premios y distinciones durante el presente periodo: Categoría Sobre lo Esperado, Producción Científica Año 2008-2009. Gerencia de Docencia e Investigación y Comisión Científica del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, Distinción Dr. Siegbert Holz y Dra. Elly Holz en su Segunda clase, reconocimiento por años de servicios laborados, efectiva y meritoriamente. Noviembre 2013, Colegio de Médicos Veterinarios del estado Aragua “Orden Dr. Tomas Rodil Calderón, reconocimiento por destacada labor en el ejercicio de su trabajo durante su trayectoria profesional, Maracay, julio 2013. Orden al Mérito en reconocimiento a la Productividad Científica, en su Primera clase, Dr. Antonio L. Briceño Rossi”, mayo 2014, por sostenida labor científica durante el quinquenio 2008-2013.

## Referencias

HISTORIA DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL (1960-1973) Informes anuales.

HISTORIA DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL (1974-1980) Informes anuales.

PUBLICACIONES DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL (1956-1960) Volumen IV.

MOYA ACOSTA, MANUEL JESÚS. Informe anual. (2010-2014). Sección de Bioterio Instituto de Medicina Experimental “Dr. José Gregorio Hernández”. Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina. Caracas-Venezuela.