

# Resumen de la Tesis

**Título:** Modulación de la neurogénesis adulta y la regeneración neuronal por el sistema cannabinoide en el telencéfalo de *Danio rerio* (pez cebra)

**Autora:** Emilia Beatriz Deleglise

**Director:** Dr. Lucas Alberto Mongiat

**Universidad Nacional del Comahue**

**Año de presentación:** 2025

## Resumen:

El sistema endocannabinoide regula la actividad neuronal y la plasticidad sináptica en vertebrados, desempeñando un papel clave en el control de circuitos y procesos adaptativos. En el pez cebra (*Danio rerio*), el *pallium* interviene en funciones cognitivas como memoria, aprendizaje y comportamiento emocional. Esta región expresa receptores cannabinoideos y mantiene una continua remodelación neuronal mediante neurogénesis adulta, característica que lo convierte en un modelo valioso para explorar la modulación endógena de los procesos neurobiológicos. Sin embargo, los mecanismos específicos por los cuales el sistema endocannabinoide actúa en estas funciones en especies no mamíferas permanecen poco explorados. En este contexto, el presente trabajo evaluó el papel del receptor cannabinoide tipo 1 (CB<sub>1</sub>) en la modulación de la actividad sináptica y la neurogénesis en circuitos palliales, buscando aportar evidencia sobre su función en el telencéfalo del pez cebra adulto.

Mediante técnicas de inmunofluorescencia y análisis transcriptómico a nivel unicelular, se mapeó la expresión de CB<sub>1</sub> en el *pallium*, observándose una distribución dispersa en las regiones dorsomedial (Dm) y dorsolateral (Dl), predominantemente en neuronas glutamatérgicas, aunque también en poblaciones gabaérgicas y progenitores neuronales en menor proporción.

Los estudios electrofisiológicos demostraron que la aplicación aguda de rimonabant, un antagonista selectivo de CB<sub>1</sub>, redujo la frecuencia de las corrientes sinápticas espontáneas (sEPSCs) en neuronas de Dm, sin afectar otros parámetros fisiológicos, lo que sugiere un papel tónico del receptor en la modulación de la transmisión excitatoria. De manera consistente, la exposición sostenida a rimonabant (13 días) disminuyó significativamente la fosforilación de ERK, un marcador asociado a la actividad neuronal, reforzando el papel de CB<sub>1</sub> en el mantenimiento de la actividad basal en redes palliales.

Por otro lado, se examinó la influencia de la señalización cannabinoide en la neurogénesis adulta, analizando tanto la proliferación de células madre neurales (NSCs) como la maduración de las neuronas nacidas en la adultez. Para ello, se realizaron tratamientos agudos y crónicos con extracto fitocannabinoide, una preparación bioactiva capaz de modular este sistema a través de múltiples dianas moleculares. La exposición aguda generó una disminución significativa en la proliferación de NSCs en la región Dm anterior. En contraste, la administración sostenida de fitocannabinoides durante la fase crítica de

maduración neuronal (12–24 días tras el marcaje con BrdU) promovió un aumento significativo en el número de neuronas jóvenes (BrdU<sup>+</sup>, HuC/D<sup>+</sup>) en Dm y Dl, efecto que fue revertido tras la exposición al antagonista de CB<sub>1</sub>, rimonabant.

Estos resultados indican que la señalización cannabinoide desempeña un papel clave no solo en la modulación de la actividad sináptica, sino también en la integración de las neuronas nacidas en la adultez en circuitos palliales funcionales. Así, se destaca la conservación evolutiva de los mecanismos endocannabinoides que regulan la neurogénesis a lo largo de los vertebrados, sugiriendo que estos procesos cumplen funciones adaptativas en el mantenimiento de la plasticidad y la homeostasis cerebral.

Finalmente, los hallazgos aquí presentados abren nuevas perspectivas para explorar el potencial del sistema endocannabinoide como modulador neuroregenerativo en contextos biomédicos, aportando evidencia relevante para comprender su papel en la salud cerebral y en el diseño de futuras estrategias terapéuticas.