

Programación fetal de la estructura cerebral en el desarrollo de conductas semejantes a la depresión-anhedonia en rata.

Luis Trujillo^{ab}, Viktor J. Romero-Díaz^c, Iván Alberto Marino Martínez^c, Lizeth Fuentes-Mera^a, Mallar Chakravarty^d, Alberto Camacho^{ab*}, Eduardo E. Garza-Villarreal^{e*}.

^aDepartamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL, México.

^bUnidad de Neurometabolismo, Centro de Investigación y Desarrollo En Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, NL, México

^cUnidad de Terapia Génica, Centro de Investigación y Desarrollo En Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, NL, México

^dKimel Family Translational Imaging-Genetics Laboratory, Centre for Addiction and Mental Health, 250 College Street, Toronto M5T 1R8, Canada; Department of Psychiatry and Institute of Biomaterials and Biomedical Engineering, University of Toronto, 27 King's College Circle, Toronto M5S 1A1, Canada

^eInstituto Nacional de Psiquiatría "Ramón De la Fuente Muñiz, Ciudad de México, México.

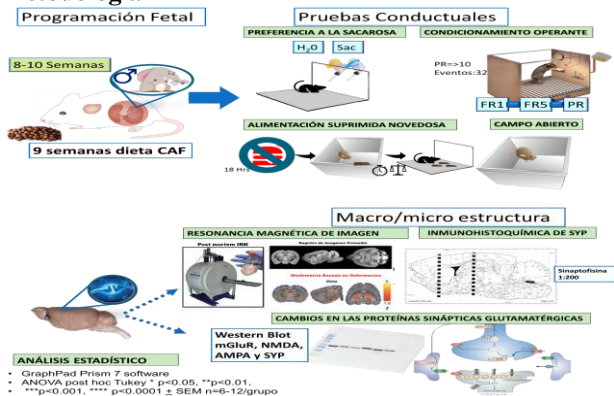
* acm590@hotmail.com; alberto.camachomr@uanl.edu.mx

Palabras clave: Programación materna, depresión, plasticidad sináptica, macroestructura cerebral.

Introducción

La exposición a estímulos ambientales o externos durante períodos críticos del desarrollo conduce a cambios permanentes en la fisiología del organismo en etapas tardías de la vida, un evento fisiológico conocido como programación fetal de la descendencia¹⁻⁵. La anhedonia, o pérdida de interés o placer característico del trastorno depresivo mayor (TDM) y la esquizofrenia⁶. Esta se presenta un déficit del circuito mesocorticolímbico o sistema de la recompensa cerebral, que incluye anatómicamente a la corteza prefrontal medial (mPFC), el área tegmental ventral y el núcleo accumbens (NAc), entre otras^{6,7}. Sin embargo, se desconocen si la programación fetal por nutrientes modifica el desarrollo y función del sistema de la recompensa promoviendo depresión-anhedonia. En este proyecto determinamos el efecto de la programación fetal por ingesta de dietas calóricas sobre la macro y microestructura cerebral de la descendencia y su correlación con la presencia de conducta semejante a la depresión-anhedonia en rata.

Metodología



Resultados y discusión

En este trabajo identificamos que la programación nutricional de madres por ingesta de dieta CAF induce en la descendencia decremento en la motivación para la obtención de comida calórica. De interés, esta conducta no se revierte al exponer a la

descendencia a dieta no calórica después del destete. Además, la descendencia presenta decremento en el consumo de alimento posterior al ayuno en una prueba de campo abierto, un efecto atribuido a la ansiedad y anhedonia. Nuestros hallazgos correlacionan con el decremento en la motivación semejante a depresión-anhedonia inducido por la ingesta de bebidas calóricas^{8,9}.

En la segunda fase del proyecto identificamos que la programación fetal por dieta induce cambios microestructurales en el sistema de la recompensa que incluyen incremento de la subunidad GluR2 del receptor AMPA en el hipocampo. Se sabe que el decremento de receptores AMPA con subunidad GluR2 en la membrana plasmática se correlaciona con comportamiento similar a la depresión¹⁰, al igual del decremento de la subunidad GluR1 de AMPAR en CA1 del hipocampo. Por su parte, también identificamos decremento en la inmunoreactividad del marcador sináptico, sinaptofisina en la descendencia de madres programadas con dieta CAF en la región de CA1 del hipocampo. Los análisis de RMI en la descendencia demuestran que la programación por dieta CAF induce por un lado expansión de regiones ventrales que incluyen al estriado, y por el otro, decremento en regiones dorsales que incluyen al hipocampo que correlaciona con reportes de reducción del volumen del hipocampo en sujetos con depresión mayor¹⁰⁻¹².

Conclusiones

Nuestro estudio contribuye a la identificación de causas potenciales que fomentan el desarrollo de alteraciones en la conducta de tipo motivante en la descendencia. Proponemos que la programación con dieta calórica incrementa en la descendencia, la susceptibilidad de presentar comportamiento similar a la depresión-anhedonia, que correlaciona con alteraciones en la microestructura a nivel sináptico y la macroestructura de diversas regiones del sistema de la recompensa.

Concluimos, que este proyecto aporta conocimiento básico con aplicación traslacional con criterios de diagnóstico para la prevención y/o modulación de alteraciones en el comportamiento motivante, que tienen su origen a nivel del desarrollo embrionario aplicable a diversos trastornos neuropsiquiátricos.

Referencias

1. Edlow AG. *Prenat Diagn.* 2018;37(1):95–110.
2. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD, Amiel S, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;279(1)
3. Peleg-Raibstein D, Luca E, Wolfrum C. *Behav Brain Res.* 2012;233(2):398–404.
4. Camacho A, Montalvo-Martinez L, Cardenas-Perez RE, Fuentes-Mera L, Garza-Ocañas L. *Behav Brain Res.* 2017;330:46–55
5. Cardenas-Perez RE, Fuentes-Mera L, De La Garza AL, Torre-Villalvazo I, Reyes-Castro LA, Rodriguez-Rocha H, et al. *Nutr Metab.* 2018;15(1):1–16.
6. Der-Avakian A, Markou A. *Trends Neurosci.* 2012;35(1):68–77.
7. Kenny PJ, Shaw GB. *Neuron.* 2011;69(4):664–79.
8. Vendruscolo LF, Gueye AB, Darnaude M, Ahmed SH, Cador M. *PLoS One.* 2010;5(2).
9. Gueye AB, Vendruscolo LF, de Ávila C, Le Moine C, Darnaudéry M, Cador M. *Neuropsychopharmacology.* 2018:1–9.
10. Sekio M, Seki K.. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;1–12.
11. Arcego DM, Toniazzo AP, Krolow R, Lampert C, Berlitz C, dos Santos Garcia E, et al. *Mol Neurobiol.* 2018;55(4):2740–53.
12. Ezzati A, Zimmerman MEME, Katz MJMJ, Lipton RBRB. *Hippocampus.* 2013;23(12):1137–42.