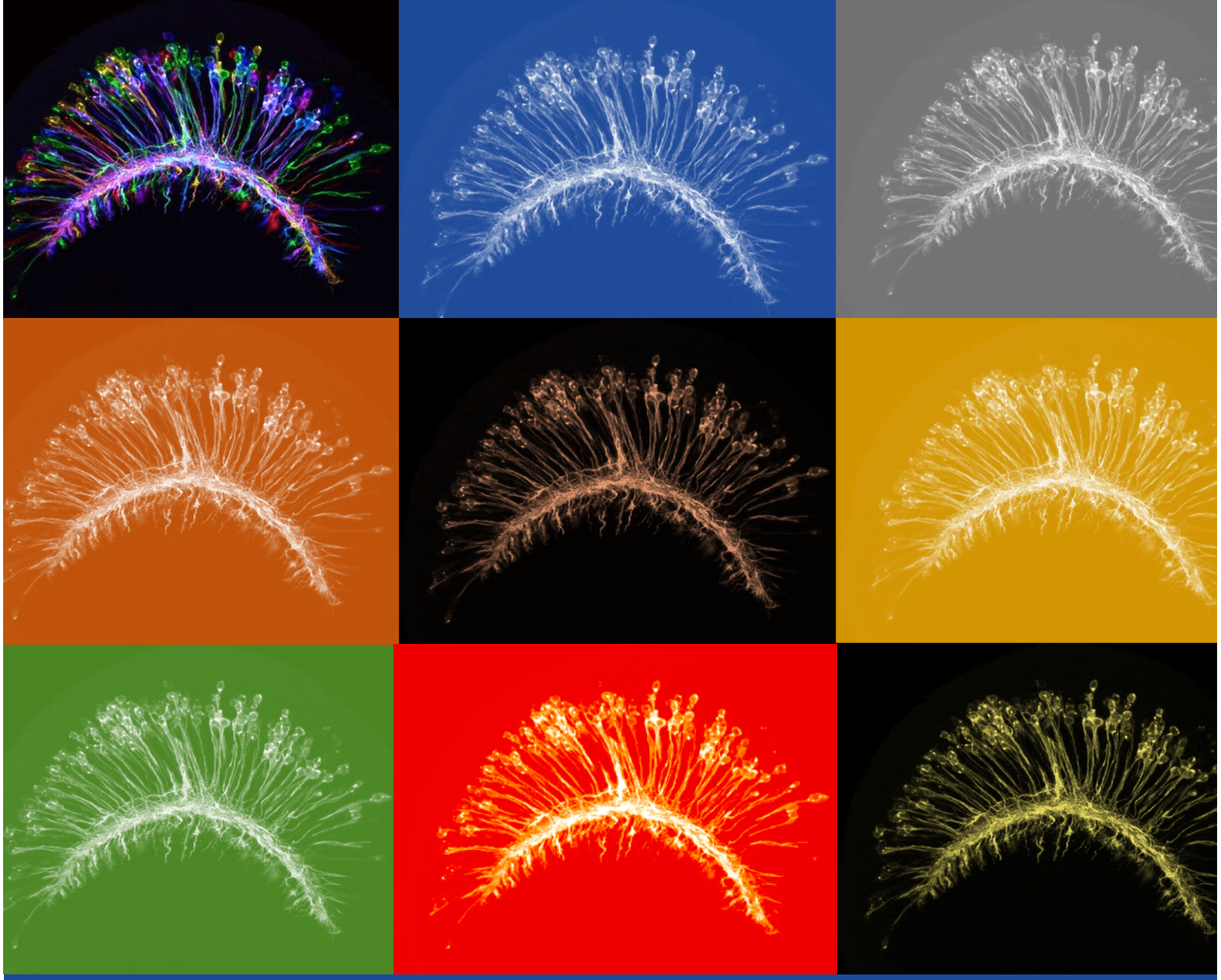


VI ENCUENTRO EN NEUROCIENCIAS

Editores:

Margarita Rivera Sánchez
Fernando Gámiz Ruiz

©De cada capítulo sus autores.

Ediciones XXXX

Diseño cubierta e interior:

Margarita Rivera Sánchez

Fernando Gámiz Ruiz

Ilustración de cubierta:

Blanca Gutiérrez Martínez

ISBN:

Impreso en españa

Printed in Spain

cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

ENCUENTROS

EN

NEUROCIENCIAS

VOL. VI

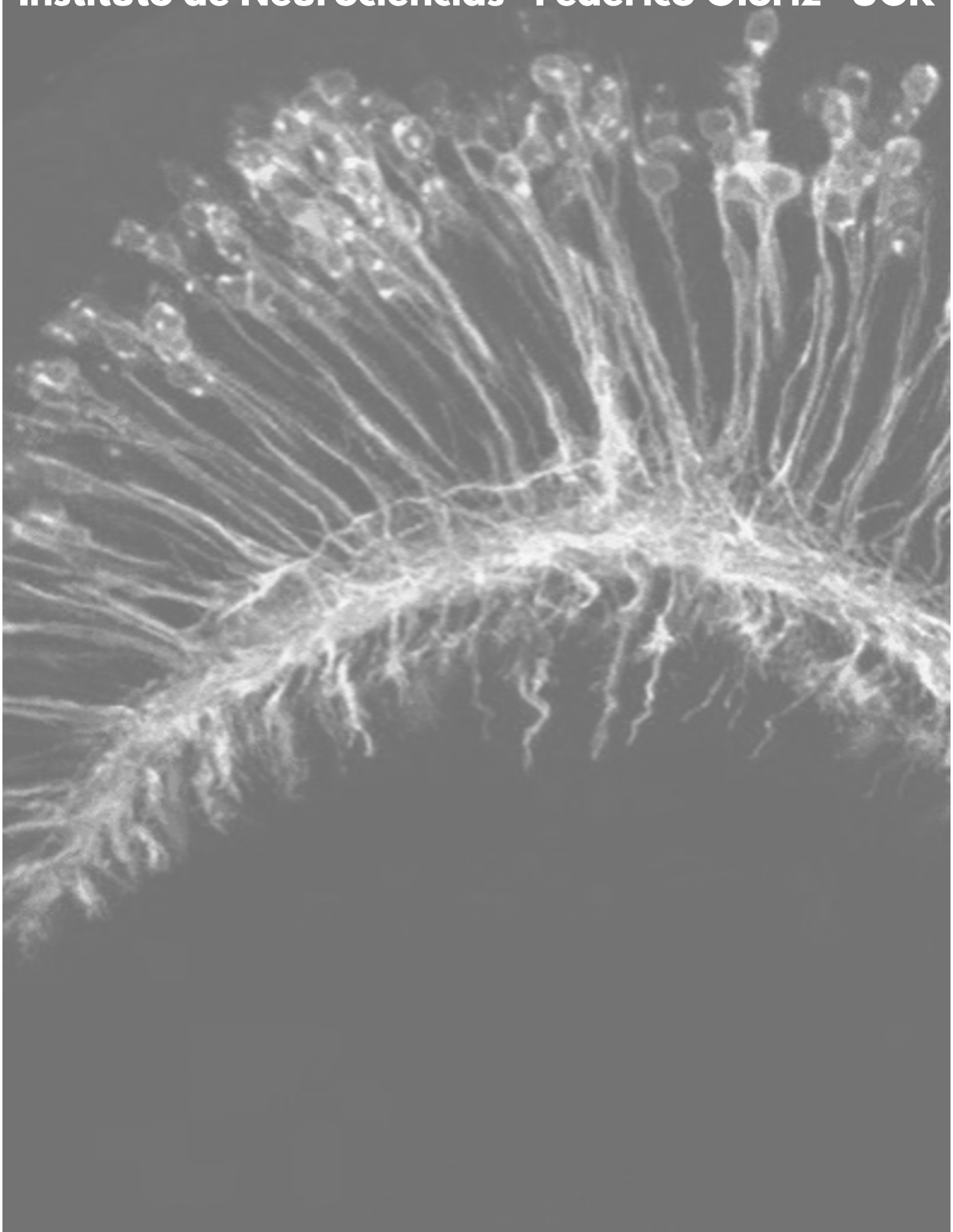
Granada, 2021

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Instituto de Neurociencias
Universidad de Granada

VI ENCUENTRO EN NEUROCIENCIAS

Instituto de Neurociencias “Federico Olóriz” UGR



"El estudioso es el que lleva a los demás
a lo que él ha comprendido"

Santo Tomás de Aquino (1224 - 1274)

Como ya viene siendo tradición desde que se puso en marcha esta iniciativa, el Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz" de Granada publica un nuevo libro dentro de la serie "Encuentros en Neurociencias". Esta colección, que se ha vinculado desde el principio a las Jornadas Científicas que el Instituto de Neurociencias celebra bianualmente desde el año 2010, pretende dar visibilidad a las principales líneas de investigación de nuestro Instituto, nutriéndose para ello, y edición tras edición, de los trabajos presentados en dichas Jornadas.

En esta ocasión, sin embargo, el sexto libro de la serie sale a la luz en circunstancias muy excepcionales. Debió haberse publicado tras la IX edición de las Jornadas Científicas del Instituto, programadas para mediados de marzo de 2020, coincidiendo con la celebración de la Semana del Cerebro. Esas Jornadas no llegaron a celebrarse. Se suspendieron días antes de su inicio debido a la expansión clara e inevitable de una pandemia que empezaba a causar estragos en Europa. En esos momentos nadie imaginaba todo lo que vendría después ni cómo nuestras vidas iban a cambiar para siempre.

Es bien sabido que los momentos de crisis pueden ser también momentos de oportunidades y ésta está siendo, sin duda, una oportunidad de aprender el valor de lo importante, de reconectarnos con los demás, de cuidarnos los unos a los otros más y mejor, de reinventarnos en multitud de facetas personales y profesionales. Es también una oportunidad para que el gran público sea consciente no sólo de la inmensa labor que realizan nuestros profesionales sanitarios sino también nuestros científicos, quienes en una carrera contra-reloj y sin precedentes están consiguiendo hitos inimaginables hasta hace muy poco. La ciencia es, sin duda, una de las protagonistas de esta crisis. Gracias a ella estamos asistiendo a avances

terapéuticos y preventivos espectaculares en tiempo récord y gracias también a la ciencia tenemos la certeza de que saldremos de esta crisis y ganaremos la batalla a la COVID-19.

Este libro compila una serie de trabajos de investigación que iban a ser presentados y defendidos por nuestros jóvenes investigadores en esas Jornadas que no llegaron nunca a celebrarse. Ellos representan a toda una nueva generación de científicos que vienen pisando fuerte y a los que, a pesar de las dificultades, animamos a que no pierdan nunca la pasión por su trabajo y a que sigan formándose y luchando por contribuir al avance del conocimiento científico. Ellos son nuestro futuro y a todos ellos va dedicado este libro.

Blanca Gutiérrez Martínez
Directora del Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz"
Universidad de Granada

Índice

Relación de autores III

Capítulo 1: **Consecuencias epigenéticas de la exposición al alcohol durante el desarrollo: papel de los microARNs.** 1

Vázquez-Ágredos A, Gallo, M.

Capítulo 2: **Papel de la neocorteza en la memoria de reconocimiento de sabores desde una perspectiva del desarrollo.** 15

Expósito AN, Gallo M.

Capítulo 3: **Aproximaciones terapéuticas innovadoras en la esclerosis múltiple.** 51

Sarrou Y, Rodríguez-Ferrer JM.

Capítulo 4: **Aspectos psicosociales en pacientes con fibromialgia y fibromialgia asociada a migraña.** 85

Guapacha-Borrero L, Pita-Calandre E.

Capítulo 5: **Evaluación de la contribución genética a la enfermedad de Parkinson.** 103

Alcantud JL, Ruz C, Pelegrina J, Bandrés-Ciga S, Barrero FJ, Vives F, Durán R.

Capítulo 6: **Saposina C en la Enfermedad de Parkinson: estructura y funciones.** 125

Ruz C, Bandres-Ciga S, Alcantud JL, Vives F, Durán R.

Capítulo 7: **El sistema opioide endógeno periférico participa en el efecto antinociceptivo de la pregabalina.** 135

Ruiz-Cantero MC, Artacho-Cordón A, Santos-Caballero M, Baeyens JM, Nieto FR, Cobos EJ.

Capítulo 8: **FTO gene, depression and obesity.** 161

Zarza-Rebollo JA, Molina E, Rivera M.

Capítulo 9: **Papel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la relación entre depresión y ejercicio físico.** 183

Gómez-Hernández L, Zarza-Rebollo JA, Molina E, Pérez-Gutierrez AM, Rivera M.

Capítulo 10: **Efecto del maltrato en la infancia sobre la depresión y la obesidad en la adultez: Resultados del estudio PISMA-Ep.** 190

Pérez-Gutiérrez AM, Molina E, Moñiz AM, Zarza-Rebollo JA, Gutiérrez B, Cervilla, J, Rivera M.

Capítulo 11: **Aprendizaje gustativo mediado por representaciones mentales como modelo animal traslacional en anorexia nerviosa: un estudio piloto.** 217

Valero M, Gallo M, Garcia-Burgos D.

Relación de autores

Alcantud JL. Instituto de Neurociencias Federico Olóriz. Centro de Investigación Biomédica, Granada.

Artacho-Cordón A. Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad Granada.

Baeyens JM. Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad Granada.

Bandrés-Ciga S. Molecular Genetics Section, Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda.

Barrero FJ. Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Cecilio, Granada.

Cervilla JA. Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

Cobos EJ. Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad Granada. Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid.

Durán R. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Instituto de Neurociencias F. Olóriz, Universidad de Granada.

Expósito A. N. Departamento de Psicobiología. Instituto de Neurociencias. Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada. España.

Gallo, M. Departamento de Psicobiología, Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.

Garcia-Burgos, D. Departamento de Psicobiología, Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.

Gómez-Hernández L. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

Guapacha-Borrero L. Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica, Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad de Granada.

Gutiérrez B. Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

Molina E. Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

Moñiz AM. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

Nieto FR. Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad Granada.

Pelegrina J. Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Cecilio, Granada.

Pérez-Gutiérrez AM. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

Pita-Calandre E. Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica, Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad de Granada.

Rivera M. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

Rodríguez-Ferrer JM. Laboratorio de Neurociencia Visual y Cognitiva. Instituto de Neurociencias. Universidad de Granda.

Ruiz-Cantero MC. Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad Granada.

Ruz C. Instituto de Neurociencias Federico Olóriz. Centro de Investigación Biomédica, Granada.

Santos-Caballero M. Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad Granada.

Sarrou Y. Laboratorio de Neurociencia Visual y Cognitiva. Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada.

Valero, M. Departamento de Psicobiología, Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.

Vázquez-Ágredos, A. Departamento de Psicobiología, Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.

Vives F. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Instituto de Neurociencias F. Olóriz, Universidad de Granada.

Zarza-Rebollo JA. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

Capítulo 1

Consecuencias epigenéticas de la exposición al alcohol durante el desarrollo: papel de los microARNs.

Vázquez-Ágredos, A, Gallo, M

RESUMEN

El consumo de alcohol está ampliamente extendido en la sociedad, siendo la droga más consumida en todo el mundo. A pesar de ser una droga socialmente aceptada, tiene graves consecuencias sobre la salud. Se ha comprobado que el alcohol interfiere en mecanismos epigenéticos tales como la metilación y acetilación del ADN y las histonas, adquiriendo cada vez más interés los pequeños ARNs no codificantes, conocidos como microARNs (miARNs) que regulan la expresión de una gran variedad de genes asociados al desarrollo y funcionamiento del cerebro. El alcohol puede alterar los patrones de expresión de estos miARNs provocando modificaciones permanentes en la expresión génica. Ya que muchos de estos miARNs están implicados en funciones de desarrollo cerebral tales como proliferación y diferenciación neuronal, formación de sinapsis, plasticidad sináptica y apoptosis, es de especial interés comprobar los efectos del alcohol en el desarrollo del sistema nervioso. En este capítulo se revisa la investigación relacionada con los cambios en los patrones de expresión de miARNs provocados por la exposición prenatal al alcohol y el consumo de alcohol durante la adolescencia.

INTRODUCCIÓN

El alcohol es la droga más consumida en el mundo. La OMS estima que en 2016 se consumieron 6,4 litros de alcohol puro per cápita en todo el mundo. Además, cada año se producen 3 millones de muertes relacionadas con su consumo, representando un 5,3% de las defunciones en todo el mundo (1). En España el alcohol es también la droga más consumida con una tasa de consumo diario de un 7,4% de la población2. Junto con el tabaco es la droga con un inicio en el consumo más temprano, situándose a los 14 años de media (2). En concreto, entre los jóvenes de 14 a 18 años, el 78% reconoce haber consumido bebidas alcohólicas en alguna ocasión en su vida y 6 de cada 10 afirma haber consumido alcohol en los últimos 30 días (3). Por otro lado, aproximadamente el 30% de las madres consumen alcohol en algún momento del embarazo (4) lo que puede desembocar en el Síndrome Alcohólico Fetal (SAF) o Trastornos del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF) caracterizado por defectos de desarrollo y crecimiento del cerebro, craneofaciales, cardiovasculares y esqueléticos y del comportamiento (5).

Si bien es evidente que el consumo de alcohol es una práctica habitual y socialmente aceptada, este consumo puede tener consecuencias graves en la salud de las personas. Al consumo de alcohol, se le atribuye la causalidad de más de 200 enfermedades. El efecto del alcohol sobre el funcionamiento normal de muchos órganos de nuestro cuerpo parece estar mediado en parte por la interferencia con mecanismos epigenéticos fundamentales para el desarrollo y funcionamiento normal del organismo y en especial del cerebro.

Por una parte, el alcohol modifica la actividad del ADN sin alterar su secuencia mediante una variedad de procesos que incluyen metilación y acetilación entre otros. Se ha comprobado que el alcohol provoca cambios en la metilación del ADN y las histonas en el sistema nervioso desde las primeras fases de desarrollo hasta la adolescencia y adultez (6). Efectivamente, el alcohol impide la metilación normal del ADN de las células progenitoras neurales afectando a la migración y diferenciación de éstas (7). La exposición repetida al alcohol en la adolescencia inhibe la actividad

de la histona deacetilasa global (HDAC) y de la ADN metiltransferasa en la amígdala y en el núcleo de la base de la estría terminal (8). Por otro lado, en la adultez el alcohol también produce la inhibición de la HDAC, aumenta la acetilación de las histonas y aumenta la expresión de genes como Bdnf y Npy (9).

Por otra parte, otro de los mecanismos epigenéticos que regula la expresión génica en el cerebro depende de los microARNs (miARNs). Los miARNs son pequeños ARN no codificantes, de 21 a 33 nucleótidos, que se unen a regiones no traducidas (UTRs) en los ARNm pudiendo regular la traducción y transcripción de casi dos tercios de todos los genes, considerándose, por lo tanto, los principales reguladores de la expresión génica (10). Se ha relacionado la participación de los miARNs con funciones clave para el desarrollo neuronal tales como la diferenciación celular, la apoptosis, y la plasticidad sináptica (11–14) y su alteración con diversas afecciones neurológicas y psiquiátricas entre ellas el consumo de alcohol y otras drogas (15) Se han encontrado que la exposición a alcohol prenatal parece alterar la expresión de diferentes miARNs en el cerebro en desarrollo (16). Específicamente, el alcohol altera los patrones de miARNs cuando se consume el alcohol en la adolescencia pudiendo persistir en la adultez (17), e incluso, se plantean como posibles biomarcadores de alcoholismo (18).

En este capítulo se pretende hacer una revisión de los cambios epigenéticos en miARNs que produce el consumo de alcohol en el cerebro en desarrollo, desde la exposición prenatal hasta el efecto de su consumo durante la adolescencia.

EXPOSICIÓN PRENATAL AL ALCOHOL Y MICROARN

El alcohol es un agente tóxico y teratogénico que puede provocar diferentes déficits de crecimiento y anomalías físicas si se expone al feto durante el embarazo. Sin embargo, el consumo de alcohol durante el embarazo es bastante común. En España se da especialmente el primer trimestre de embarazo cuando un 40,7% de las encuestadas afirman haber consumido alcohol; este porcentaje baja hasta el 23,1% en el segundo trimestre y 17,1% en el tercer trimestre (4). El consumo de alcohol, sobre todo en el primer trimestre, puede deberse a embarazos no

planificados donde la madre aun no conoce que se encuentra embarazada. La exposición prenatal al alcohol puede afectar al desarrollo físico, cognitivo y comportamental del niño desarrollando SAF (19) o TEAF (5). Entre las características de esta afectación destaca la reducción en el tamaño y anomalías en la forma del cerebro, específicamente en estructuras como el cerebelo, los ganglios basales y el cuerpo calloso, además de una amplia gama de déficits neuropsicológicos que afectan al funcionamiento visoespacial, el aprendizaje verbal y no verbal, la atención y las funciones ejecutivas (5).

Desde 2007 se han relacionado los miARNs con los efectos teratogénicos de la exposición prenatal al alcohol. Sathyan, Golden y Miranda (15) fueron los primeros en identificar que el alcohol tenía un efecto sobre el patrón de expresión de diferentes miARNs. Identificaron cuatro miARNs, miR-9, miR-21, miR-153 y miR-335, en las neuronas corticales de embriones de ratón cuya expresión resultaba inhibida tras la exposición prenatal al alcohol (15). Además, encontraron que estos miARNs alterados estaban relacionados con el desarrollo del sistema nervioso: la inhibición de miR-21, por sí solo, resultaba en apoptosis de las células progenitoras neurales, mientras que la inhibición de miR-335 resultaba en proliferación; de esta forma la supresión de ambos explicaba la resistencia a la apoptosis que descrita en las células progenitoras neurales expuestas al alcohol (15). Por primera vez, se demostró que los miARNs podían estar implicados en los efectos de la exposición prenatal al alcohol, por lo que desde entonces se ha ampliado el conocimiento sobre el papel de los miARNs en el TAEF.

En la actualidad, se han desarrollado muchas investigaciones con diferentes modelos para intentar esclarecer el papel de los miARNs en la exposición prenatal al alcohol. En embriones de pez cebra se encontró que la exposición a 1 y 1,5% de alcohol incrementa la expresión de siete miARNs: miR-153a, miR-725, miR-30d, let-7k, miR-100, miR-738 y miR-732 (20). En este caso, la expresión de miR-153 aumenta y, por lo tanto, encuentran una mayor apoptosis, al contrario que en el estudio de Sathyan et al., (15). Estos resultados concuerdan con otros estudios que relacionan las alteraciones de miR-153 con la apoptosis (21,22). En ratones, la exposición prenatal a alcohol produce modificaciones de los niveles de expresión de miARNs en el cerebro específicos para cada trimestre de embarazo y estos cambios persisten en la adultez (23). Los miARNs alterados durante la exposición prenatal

se dirigen a genes relacionados con el desarrollo de TEAF. Así, Pten (objetivo de mir-369-5p, mir-25 y mir-495) regula procesos de desarrollo neuronal, formación de sinapsis y plasticidad sináptica (24), Nmant1 (objetivo de mir-1224, mir-431 y mir-743a) protege contra la degeneración axonal (25), Slirk2 (objetivo de mir-17 y mir-200a) tiene un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de las neuronas (26) y Otx2 (objetivo de mir-152) relacionado con los cambios permanentes en el TEAF (27). Otros autores también encontraron que la exposición prenatal al alcohol causa alteraciones en la expresión de miARNs en el cerebro y que éstas se mantienen en la adultez (28). En concreto, se ha descrito la alteración de la expresión de 20 miARNs de los cuales 6 están implicados en los efectos a largo plazo encontrados en la adultez: miR-146b, miR- 208b, miR-302c, miR-335, miR-449 y miR-455 (28).

Además, los miARNs pueden estar localizados en pequeñas vesículas extracelulares unidas a la membrana de la célula. Tseng et al., (29) analizaron estas vesículas de células progenitoras neurales expuestas a alcohol. Encontraron diferencias en los niveles de expresión de 53 miARNs entre las vesículas de aquellas expuestas al alcohol y las controles siendo, miR-140-3p el más significativamente sobreexpresado (29). Esta sobreexpresión puede aumentar la proliferación normal de células progenitoras neurales, desencadenando una maduración astrocítica anormal que se ha asociado a la exposición prenatal al alcohol (30) y en la aparición de deformidades en la materia blanca características del TEAF (31).

Uno de los problemas del TEAF es que normalmente no se diagnostica o se diagnostica tarde si no se tiene conocimiento de que la madre haya consumido alcohol durante el embarazo. Existen varios estudios que han descrito patrones alterados de miARNs en plasma de hembras y mujeres embarazadas. Estos hallazgos podrían servir para identificar biomarcadores del consumo de alcohol en el embarazo y de posibles alteraciones en el feto debido a la exposición prenatal al alcohol. Balaraman et al., (32) con un modelo de "binge drinking" en ovejas embarazadas, encontraron diferencias en el patrón de miARNs en plasma, tanto en las madres como en su descendencia expuestas al alcohol. Observaron que la expresión de miR-9, miR-15b, miR-19b, y miR-20a aumentaban en las madres mientras que disminuían en los corderos expuestos al alcohol y ambos patrones eran diferentes de las hembras embarazas y corderos no expuestos al alcohol32. En 2016, los mismos autores identificaron 11 miARNs (miR-222-5p, miR-187-5p, miR-

299-3p, miR-491-3p, miR-885-3p, miR-518f-3p, miR-760, miR-671-5p, miR-449a, miR-204-5p, miR-519-3p) elevados en el plasma de mujeres embarazadas con una alta exposición al alcohol (18). Junto con el nivel socioeconómico y la historia de fumadoras, los niveles de estos miARNs fueron capaces de predecir el grupo al que pertenecen las embarazadas y su descendencia (alta exposición con alta afectación, exposición sin afectación, y no exposición) (18). Otro grupo de investigación ha encontrado alteraciones en 55 miARNs el plasma de mujeres embarazadas que han consumido alcohol durante el embarazo, de los cuales identificaron 10 como los más importantes para discriminar entre los dos grupos (miR-122, miR-126, miR-216b, miR-221, miR-3119, miR-3942-5p, miR-4704-3p, miR-4743, miR-514b-5p, y miR-602) (33). En conjunto, estos resultados muestran patrones de expresión miARNs que pueden ser útiles como biomarcadores del consumo de alcohol en mujeres embarazadas e incluso identificar alteraciones en su descendencia. Además, muchos de estos miARNs están implicados en el desarrollo normal del cerebro en el embarazo, pudiendo servir también como diana terapéutica para favorecer un desarrollo normal.

Aunque los efectos de la exposición al alcohol durante el embarazo pueden ser permanentes hasta la vida adulta, hay estudios que muestran que las alteraciones en miARNs pueden ser atenuadas o incluso reversibles. La exposición temprana al alcohol (de PD1 a PD4) altera los patrones de expresión de miARN del hipocampo. Sin embargo, la suplementación con colina normaliza este patrón de miARN en el hipocampo expuesto al alcohol (34). Esto concuerda con los resultados de otros autores que encuentran que la suplementación con colina puede mejorar los efectos físicos (35) y cognitivos de la exposición prenatal al alcohol en la adolescencia (36) y en la adultez (37). Además, el enriquecimiento social (alojar ratas expuestas al alcohol con ratas de control no manipuladas) puede revertir los déficits de motivación social observados en ratas adolescentes producidas por la exposición prenatal al alcohol (38). Los mismos autores más tarde, encontraron que el enriquecimiento social, revertía la alteración de miARNs causada por la exposición prenatal al alcohol en la amígdala y en el estriado ventral (39). En concreto, aproximadamente un 45% de los miARNs que se alteraron por la exposición al alcohol en la amígdala y estriado ventral, se revertían tras el enriquecimiento social (39). Entre los miARNs revertidos encontraron algunos involucrados en la función

sináptica y la señalización intracelular, así como la regulación del ciclo celular y el desarrollo del cerebro, como, por ejemplo, miR-222-3p que promueve la proliferación de neuronas y miR-384-5p un indicador de neurotoxicidad (39).

CONSUMO DE ALCOHOL EN LA ADOLESCENCIA Y MICROARNS

La adolescencia es un período crítico del desarrollo del cerebro en el que se forman nuevas conexiones sinápticas y se podan las conexiones no utilizadas. Estos cambios cerebrales desencadenan las características típicas de esta etapa: por un lado, la búsqueda de sensaciones y conductas de alto riesgo, y por otro, con una vulnerabilidad a los efectos del estrés e incremento de la ansiedad, haciendo al adolescente más vulnerable al consumo de drogas (40). En la adolescencia se produce una mayor activación de las proyecciones dopaminérgicas del sistema mesolímbico y mesocortical a regiones como el estriado dorsal, el núcleo accumbens, la amígdala y la corteza prefrontal (41). Además, la amígdala y el hipocampo, también sufren alteraciones en la neurotransmisión desarrollando sensibilidad a la novedad y a los estímulos estresantes ambientales (41). Las regiones implicadas en el desarrollo del cerebro en la adolescencia están relacionadas con el consumo de alcohol y otras drogas siendo sensibles a sus efectos, por lo tanto, es posible que la exposición al alcohol en la adolescencia pueda modificar el desarrollo normal del cerebro.

Se han encontrado patrones alterados de miARNs durante la adolescencia relacionados con el desarrollo normal (42,43). Sin embargo, la investigación sobre los cambios en miARNs que produce el consumo de alcohol, se ha centrado especialmente en la exposición prenatal y no tanto en la adolescencia. A pesar de esto, el consumo de alcohol está ampliamente extendido en esta etapa, sobre todo el consumo tipo “binge drinking” o consumo de en forma de atracón (ingerir una gran cantidad de alcohol en aproximadamente dos horas) relacionado con un mayor riesgo de padecer trastornos por consumo de alcohol y trastornos de ansiedad y depresión. A pesar de la poca investigación, algunos autores están trabajando en esta línea. Prins, Przybycien-Szymanska, Rao y Pak (44) analizaron el patrón de expresión de 4 miARNs (miR-10a-5p, miR-26a, miR-103 y miR-495) en el hipocampo dorsal y ventral durante la adolescencia y posteriormente si el alcohol

afectaba a dicho patrón. Encontraron que la expresión de estos miARNs cambia a lo largo del desarrollo de la adolescencia y que es específica de la región dorsal o ventral del hipocampo (44). También encontraron que la exposición repetida a un modelo de "binge drinking" alteraba significativamente el perfil de desarrollo de miARNs tanto en el hipocampo dorsal y ventral, y que, además, estos cambios eran persistentes hasta un mes después de la última exposición al alcohol ya en la adultez44. Otros estudios concuerdan con que la expresión miARNs en el cerebro cambia a lo largo de la adolescencia. En concreto, la expresión de miR-19a-3p, miR-19b-3p, miR-34a y miR-488-3p disminuye progresivamente de PND 30 a PND 74 en el hipocampo ventral45. Además, la exposición repetida a atracones de alcohol durante la adolescencia agrava la disminución de esos miARNs y altera la expresión de otros dos: miR-29a-3p y miR-29c-3p, implicados en la neurogénesis, el desarrollo neural, la migración y diferenciación de las células madre neurales, la proliferación celular y la apoptosis (45).

La amígdala también se encuentra en desarrollo en la adolescencia, siendo fundamental al regular la ansiedad y los estados afectivos negativos con un papel en el mantenimiento de conductas adictivas como el consumo de alcohol (41). Kyzar, Bohnsack Zhang y Pandey (46) encontraron que el microARN miR-137 se encuentra sobreexpresado en la amígdala de los animales adolescentes expuestos a un modelo de consumo de alcohol intermintente. Este microARN disminuye la expresión de Lsd1, una enzima relacionada con el aumento de la metilación de genes relacionados con la plasticidad sináptica, tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (Bdnf) (46). Además, la inhibición de la expresión de miR-137 en la amígdala reduce las conductas de ansiedad provocadas por la exposición al alcohol e incluso este efecto es reversible en la adultez (46).

Estos resultados muestran que las alteraciones de miARNs causadas por el consumo de alcohol en la adolescencia pueden afectar al desarrollo normal del cerebro en esta etapa, pudiendo llegar a ser permanentes y estar relacionados con posteriores déficits o trastornos en la adultez.

CONCLUSIÓN

Los miARNs pueden regular la expresión de cientos de genes codificadores de proteínas. Se ha demostrado que el consumo de alcohol altera los patrones de miARNs, tanto intracelulares como extracelulares, muchos de ellos con funciones esenciales para el desarrollo normal del sistema nervioso. La exposición prenatal al alcohol y su consumo en la adolescencia pueden tener consecuencias a largo plazo mediadas por estos factores epigenéticos. La detección de estos cambios en miARNs, bien en el plasma de la madre durante el embarazo o bien en su descendencia, puede ser un biomarcador o incluso un predictor de los déficits físicos y cognitivos producidos por la exposición al alcohol. Esto último, unido a que es posible revertir algunos de los patrones anormales de miARNs producidos por el alcohol con suplementación de colina en la dieta (34–37) o con enriquecimiento social (38,39), convierten a los miARNs en posibles dianas terapéuticas para atenuar o revertir los efectos del consumo de alcohol durante el embarazo o durante la adolescencia, etapas criticas para el desarrollo del cerebro.

AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo está financiado por el proyecto de investigación PSI2017-86381-P (MINECO. Spain); Ana Vázquez-Ágredos es beneficiaria de un contrato predoctoral (referencia: FPU18/05012) del Ministerio de Universidades, España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hammer JH, Parent MC, Spiker DA, World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health 2018. Vol 65.; 2018. doi:10.1037/cou0000248

2. Ministerio de Sanidad S sociales e I. Informe EDADES 2017. Obs Español sobre Drog. Published online 2017:101. http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_EDADES.htm

3. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. INFORME 2020 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES), 1994-2018/2019. Published online 2020:1-114. https://pnsd.sanidad.gob.es/

4. Blasco-Alonso M, González-Mesa E, Montes MG, et al. Exposure to tobacco, alcohol and drugs of abuse during pregnancy. A study of prevalence among pregnant women in Malaga (Spain). Adicciones. 2015;27(2):99-108. doi:10.20882/adicciones.695

5. Riley EP, McGee CL. Fetal alcohol spectrum disorders: An overview with emphasis on changes in brain and behavior. Exp Biol Med. 2005;230(6):357-365. doi:10.1177/15353702-0323006-03

6. Pandey SC, Kyzar EJ, Zhang H. Epigenetic basis of the dark side of alcohol addiction. Neuropharmacology. 2017;122:74-84. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.02.002

7. Zhou FC, Balaraman Y, Teng M, Liu Y, Singh R, Nephew KP. Alcohol alters DNA Methylation Patterns and Inhibits Neural Stem Cell Differentiation. Alcohol Clin Exp Res. 2011;35(4):735-746. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01391.x.Alcohol

8. Sakharkar AJ, Tang L, Zhang H, Chen Y, Grayson DR, Pandey SC. Effects of acute ethanol exposure on anxiety measures and epigenetic modifiers in the extended amygdala of adolescent rats. Int J Neuropsychopharmacol. 2014;17(12):2057-2067. doi:10.1017/S1461145714001047

9. Sakharkar AJ, Zhang H, Tang L, Guangbin S, Pandey SC. Histone Deacetylases (HDAC)-Induced Histone Modifications in the Amygdala: A Role in Rapid Tolerance to the Anxiolytic Effects of Ethanol. Alcohol Clin Exp Res. 2012;36(1):61-67. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01581.x.Histone

10. Martinez NJ, Gregory RI. MicroRNA Gene Regulatory Pathways in the Establishment and Maintenance of ESC Identity. Cell Stem Cell. 2010;7:31-35. doi:10.1016/j.stem.2010.06.011

11. Kuwabara T, Hsieh J, Nakashima K, Taira K, Gage FH. A small modulatory dsRNA specifies the fate of adult neural stem cells. Cell. 2004;116(6):779-793. doi:10.1016/S0092-8674(04)00248-X

12. Poole RJ, Hobert O. Early Embryonic Programming of Neuronal Left/Right Asymmetry in C. elegans. Curr Biol. 2006;16(23):2279-2292. doi:10.1016/j.cub.2006.09.041

13. Ronshaugen M, Biemar F, Piel J, Levine M, Lai EC. The Drosophila microRNA iab-4 causes a dominant homeotic transformation of halteres to wings. Genes Dev. 2005;19(24):2947-2952.

doi:10.1101/gad.1372505

14. Schratt GM, Tuebing F, Nigh EA, et al. A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. Nature. 2006;439(7074):283-289. doi:10.1038/nature04367

15. Sathyan P, Golden HB, Miranda RC. Competing interactions between micro-RNAs determine neural progenitor survival and proliferation after ethanol exposure: Evidence from an ex vivo model of the fetal cerebral cortical neuroepithelium. J Neurosci. 2007;27(32):8546-8557. doi:10.1523/JNEUROSCI.1269-07.2007

16. Mandal C, Halder D, Jung KH, Chai YG. Maternal alcohol consumption and altered miRNAs in the developing fetus: Context and future perspectives. J Appl Toxicol. 2018;38(1):100-107. doi:10.1002/jat.3504

17. Rao YS, Pak TR. microRNAs and the adolescent brain: Filling the knowledge gap. Neurosci Biobehav Rev. 2016;70:313-322. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.06.008

18. Balaraman S, Schafer JJ, Tseng AM, et al. Plasma miRNA profiles in pregnant women predict infant outcomes following prenatal alcohol exposure. PLoS One. 2016;11(11):1-20. doi:10.1371/journal.pone.0165081

19. Jones KL, Smith DW. Recognition of the Fetal Alcohol Syndrome in Early Infancy. Lancet. 1973;3:999-1001.

20. Soares AR, Pereira PM, Ferreira V, et al. Ethanol exposure induces upregulation of specific microRNAs in zebrafish embryos. Toxicol Sci. 2012;127(1):18-28. doi:10.1093/toxsci/kfs068

21. Liu L, Chen R, Huang S, et al. MiR-153 sensitized the K562 cells to As2O3-induced apoptosis. Med Oncol. 2012;29(1):243-247. doi:10.1007/s12032-010-9807-6

22. Xu J, Liao X, Wong C. Downregulations of B-cell lymphoma 2 and myeloid cell leukemia sequence 1 by microRNA 153 induce apoptosis in a glioblastoma cell line DBTRG-05MG. Int J Cancer. 2010;126(4):1029-1035. doi:10.1002/ijc.24823

23. Laufer BI, Mantha K, Kleiber ML, Diehl EJ, Addison SMF, Singh SM. Long-lasting alterations to DNA methylation and ncRNAs could underlie the effects of fetal alcohol exposure in mice. DMM Dis Model Mech. 2013;6(4):977-992. doi:10.1242/dmm.010975

24. Yoshimura T, Arimura N, Kawano Y, Kawabata S, Wang S, Kaibuchi K. Ras regulates neuronal polarity via the PI3-kinase/Akt/GSK-3β/CRMP-2 pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2006;340(1):62-68. doi:10.1016/j.bbrc.2005.11.147

25. Sasaki Y, Araki T, Milbrandt J. Stimulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthetic pathways delays axonal degeneration after axotomy. J Neurosci. 2006;26(33):8484-8491. doi:10.1523/JNEUROSCI.2320-06.2006

26. Aruga J, Mikoshiba K. Identification and characterization of Slitrk, a novel neuronal transmembrane protein family controlling neurite outgrowth. Mol Cell Neurosci. 2003;24(1):117-129. doi:10.1016/S1044-7431(03)00129-5

27. Kleiber ML, Laufer BI, Wright E, Diehl EJ, Singh SM. Long-term alterations to the brain transcriptome in a maternal voluntary consumption model of fetal alcohol spectrum disorders. Brain Res. 2012;1458:18-33. doi:10.1016/j.brainres.2012.04.016

28. Mantha K, Laufer BI, Singh SM. Molecular changes during neurodevelopment following second-trimester binge ethanol exposure in a mouse model of fetal alcohol spectrum disorder: From immediate effects to long-term adaptation. Dev Neurosci. 2014;36(1):29-43. doi:10.1159/000357496

29. Tseng AM, Chung DD, Pinson MR, Salem NA, Eaves SE, Miranda RC. Ethanol Exposure Increases miR-140 in Extracellular Vesicles: Implications for Fetal Neural Stem Cell Proliferation and Maturation. Alcohol Clin Exp Res. 2019;43(7):1414-1426. doi:10.1111/acer.14066.Ethanol

30. Wilhelm CJ, Hashimoto JG, Roberts ML, et al. Plasminogen activator system homeostasis and its dysregulation by ethanol in astrocyte cultures and the developing brain. Neuropharmacology. 2018;138:193-209. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.06.004.Plasminogen

31. Norman AL, Crocker N, Mattson SN, Riley EP. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. Dev Disabil Res Rev. 2009;15(3):209-217. doi:10.1002/ddrr.72

32. Balaraman S, Lunde ER, Sawant O, Cudd TA, Washburn SE, Miranda RC. Maternal And Neonatal Plasma MicroRNA Biomarkers For Fetal Alcohol Exposure In An Ovine Model. Alcohol Clin Exp Res. 2014;38(5):1390-1400. doi:10.1111/acer.12378.Maternal

33. Gardiner AS, Gutierrez HL, Luo L, et al. Alcohol Use During Pregnancy is Associated with Specific Alterations in MicroRNA Levels in Maternal Serum. Alcohol Clin Exp Res. 2016;40(4):826-837. doi:10.1111/acer.13026

34. Balaraman S, Idrus NM, Miranda RC, Thomas JD. Postnatal choline supplementation selectively attenuates hippocampal microRNA alterations associated with developmental alcohol exposure. Alcohol. 2017;60:159-167. doi:10.1016/j.alcohol.2016.12.006

35. Sawant OB, Birch SM, Goodlett CR, Cudd TA, Washburn SE. Maternal Choline Supplementation Mitigates Alcohol-Induced Fetal Cranio-Facial Abnormalities Detected Using an Ultrasonographic Examination in A Sheep Model. Alcohol. 2019;81:31-38. doi:10.1016/j.alcohol.2019.05.001.Maternal

36. Schneider RD, Thomas JD. Adolescent Choline Supplementation Attenuates Working Memory Deficits in Rats Exposed to Alcohol During the Third Trimester Equivalent. Alcohol Clin Exp Res. 2016;40(4):897-905. doi:10.1111/acer.13021.Adolescent

37. Waddell J, Mooney SM. Choline and working memory training improve cognitive deficits caused by prenatal exposure to ethanol. Nutrients. 2017;9(10). doi:10.3390/nu9101080

38. Middleton FA, Varlinskaya EI, Mooney SM. Molecular substrates of social avoidance seen following prenatal ethanol exposure and its reversal by social enrichment. Dev Neurosci. 2012;34(2-3):115-128. doi:10.1159/000337858.Molecular

39. Ignacio C, Mooney SM, Middleton FA. Effects of acute prenatal exposure to ethanol on microRNA expression are ameliorated by social enrichment. Front Pediatr. 2014;2(SEP):1-18. doi:10.3389/fped.2014.00103

40. Spear LP. The Adolescent Brain and Age-Related Behavioral Manifestations. Vol 24.; 2000. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763400000142%0Apapers3://publication/doi/10.1016/S0149-7634(00)00014-2

41. Spear LP. Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behaviour. Nat Rev Neurosci. 2018;19(4):197-214. doi:10.1038/nrn.2018.10

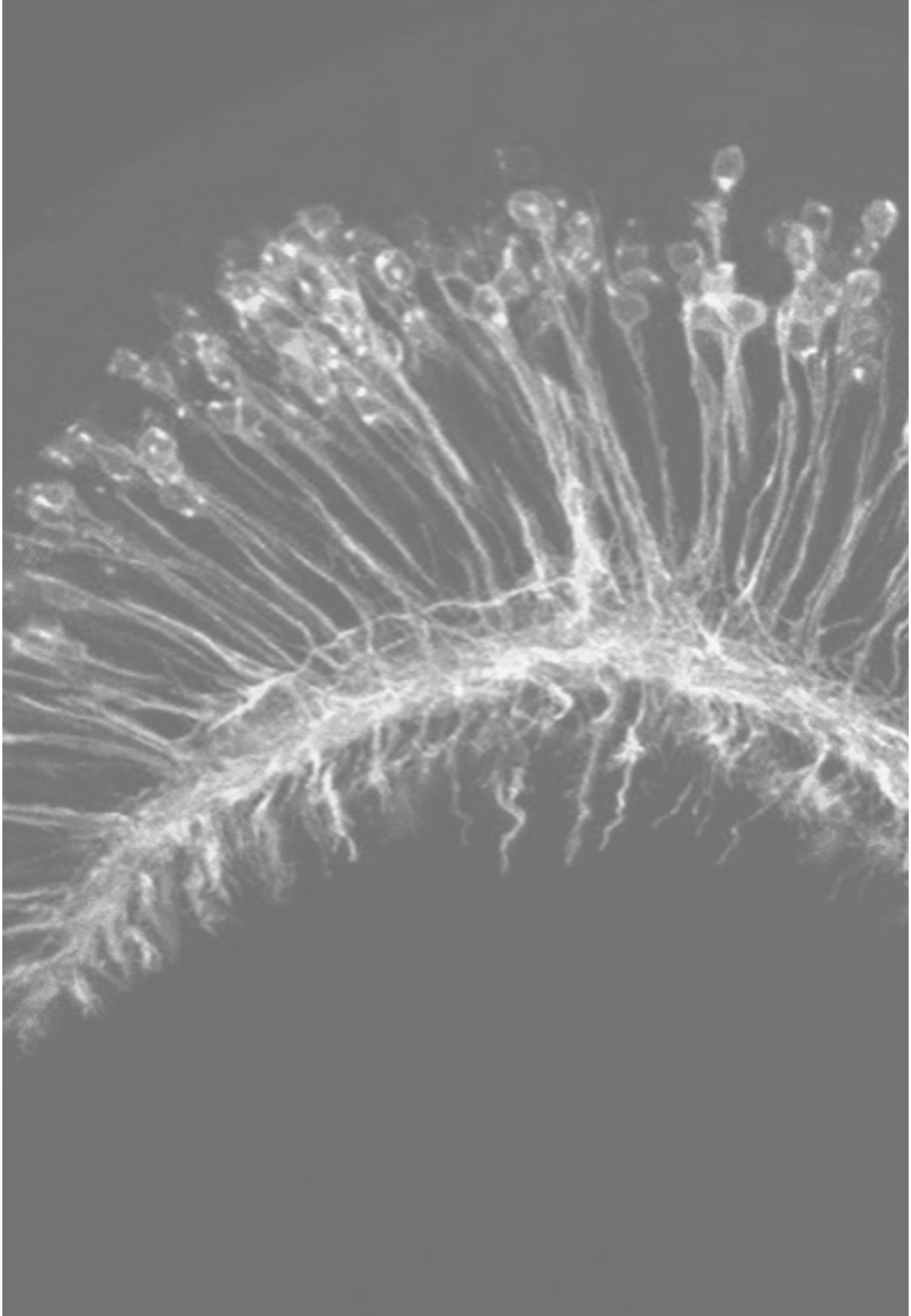
42. Grieco A, Rzeczkowska P, Alm C, Palmert MR. Investigation of Peripubertal Expression of Lin28a and Lin28b in C57BL/6 Female Mice. Mollecular Cell Endocrinol. 2013;365(2):241-248. doi:10.1016/j.mce.2012.10.025.Investigation

43. Sangio-Alvarellos S, Manredi-Lozano M, Ruiz-Pino F, et al. Changes in Hypothalamic Expression of the Lin28/let- 7 System and Related MicroRNAs During Postnatal Maturation and After Experimental Manipulations of Puberty. Reproduction-Development. 2013;154(2):942-955. doi:10.1210/en.2012-2006

44. Prins SA, Przybycien-Szymanska MM, Rao YS, Pak TR. Long-term effects of peripubertal binge EtOH exposure on hippocampal microRNA expression in the rat. PLoS One. 2014;9(1). doi:10.1371/journal.pone.0083166

45. Asimes AD, Kim CK, Rao YS, Bartelt K, Pak TR. microRNA expression profiles in the ventral hippocampus during pubertal development and the impact of peri-pubertal binge alcohol exposure. Non-coding RNA. 2019;5(1). doi:10.3390/ncrna5010021

46. Kyzar EJ, Bohnsack JP, Zhang H, Pandey SC. MicroRNA-137 drives epigenetic reprogramming in the adult amygdala and behavioral changes after adolescent alcohol exposure. eNeuro. 2019;6(6):1-14. doi:10.1523/ENEURO.0401-19.2019



Capítulo 2

Papel de la neocorteza en la memoria de reconocimiento de sabores desde una perspectiva del desarrollo.

Expósito AN, Gallo M.

RESUMEN

La memoria de reconocimiento y los circuitos cerebrales que la sustentan sufren modificaciones desde etapas tempranas del desarrollo hasta el envejecimiento. La exposición repetida a un sabor exento de consecuencias negativas le convierte en un sabor familiar categorizado como seguro y atenúa la respuesta neofóbica inicial. Por una parte, la atenuación de la neofobia gustativa es un buen modelo para el estudio de la formación de la memoria de reconocimiento de sabores y su evolución a lo largo de la vida. Por otra parte, la respuesta neofóbica y su atenuación están asociadas a cambios en la actividad neuronal de las diferentes áreas que conforman el circuito de la memoria de reconocimiento de sabores seguros. Estudios previos empleando determinación inmunohistoquímica de la proteína c-Fos, producto del gen de expresión temprana c-fos, han revelado cambios en la actividad de amígdala, corteza perirhinal, corteza piriforme y núcleo accumbens durante el proceso de atenuación de la neofobia gustativa. Debido a las conexiones compartidas entre la corteza prefrontal medial y varias de estas áreas, además de la evidencia previa que apoya un papel de la corteza prefrontal medial en tareas de memoria de reconocimiento visual, resulta de especial interés explorar las alteraciones de la actividad de la corteza prefrontal medial durante la formación de la memoria de reconocimiento gustativa a lo largo de la atenuación de la neofobia y el efecto de la edad.

RESPUESTA A LA NOVEDAD A LO LARGO DE LA VIDA

Seguramente, el aspecto más reconocido popularmente de lo que llamamos memoria es la metáfora que la concibe como un sistema de almacenaje, un archivador repleto de información adquirida durante la experiencia vital cuya función es poder recuperarla en situaciones que lo requieran. Sin embargo, las experiencias no se almacenan, sino que modifican la percepción, los procesos cognitivos y el comportamiento. En este sentido la capacidad para detectar, evaluar e integrar información novedosa juega un papel esencial. Dicha capacidad contribuye a la formación de la memoria de reconocimiento (1) ya que está íntimamente ligada a la habilidad para identificar un estímulo o situación experimentados previamente como familiares.

Estudios neuropsicológicos, cognitivos y de neuroimagen reflejan que la memoria de reconocimiento está conformada por dos procesos distintos de memoria, el recuerdo y la familiaridad (2). Mientras el recuerdo implica consciencia en el ser humano, este no necesita de ensayos repetidos, haciendo referencia a un tipo de memoria declarativa, la memoria episódica de acuerdo con la clasificación de Squire (3). Por otro lado, la familiaridad, no requiere conciencia en el ser humano y sí necesita de ensayos repetidos reflejando un proceso de habituación, que reduce la respuesta ante la novedad de un estímulo y se asienta como aprendizaje no asociativo, formando parte de la llamada memoria no declarativa (3). Efectivamente, la detección de la familiaridad implica la habituación de la respuesta ante un estímulo novedoso. Por su parte, la novedad es una cualidad que atribuimos a un estímulo cuando éste no posee una representación pre-existente en nuestra memoria. Tras repetidas exposiciones al estímulo perderá la condición de novedad gracias a una rápida adaptación de los circuitos encargados de su detección y adquirirá la condición de familiar (4, 5).

La novedad de un estímulo o una situación desencadena una serie de procesos estrechamente relacionados entre sí como la atención, el aprendizaje y la memoria. Ciertamente, reconocer un estímulo como novedoso requiere dirigir la atención hacia éste, aprender sobre sus características y retenerlo en la memoria a largo plazo (6).

Todo este proceso de detección de la novedad tiene un gran valor adaptativo y cumple su función como mecanismo básico de supervivencia. Empleando como ejemplo la modalidad gustativa, imaginemos que un animal se encuentra con un comestible que nunca antes ha probado. Ante la potencial amenaza para su supervivencia que conlleva ya que las consecuencias de su ingesta son desconocidas, éste inicia la exploración cautelosa de las diferentes características de la comestible. En este caso, ha detectado la novedad, es decir que no existe una representación previa en su memoria. Al explorar este nuevo alimento estudiará sus características, tacto, forma, color, olor y las comparará con otros que ya ha consumido. El último paso será ingerir una cantidad reducida y esperar las consecuencias que tendrá su ingesta. Al probarlo percibirá su sabor, que, al ser un alimento, será la característica más relevante. Si tras la digestión de este alimento siente malestar gastrointestinal asociará las propiedades de este alimento con las consecuencias aversivas y en próximos encuentros esta se habrá convertido en aversivo y la evitará. Si, por el contrario, su ingesta es seguida de consecuencias negativas, este alimento se convertirá en seguro y si vuelve a encontrárselo podrá alimentarse de él. En ambos casos, este estímulo ya será reconocido como familiar. Así, la detección de la novedad tiene un importante valor adaptativo a lo largo de la vida. Durante las distintas etapas, tanto prenatales como postnatales, adolescencia, adultez y envejecimiento, la relevancia de interactuar con estímulos novedosos sigue presente.

Tal y como se ha descrito, la respuesta ante la novedad forma parte del aprendizaje y juega un rol fundamental en conductas creativas, exploratorias y de riesgo a lo largo de la vida (7). Se ha demostrado que desde estados prenatales ya existe la habilidad de reconocer olores que se vuelven familiares tras el nacimiento, como por ejemplo en el estudio de Pedersen and Blass (8) en el que mostraron que las claves olfativas del líquido a amniótico son recordadas postnatalmente y juegan un papel esencial en la supervivencia del recién nacido en mamíferos ya que permiten reconocer y buscar la zona mamaria de la madre en el primer episodio de lactancia.

Más adelante, durante la adolescencia, la exploración de iguales, entornos y alimentos novedosos se convierte en una conducta necesaria para alcanzar la

independencia adulta. Por ello, esta etapa está marcada por un comportamiento peculiar en el que se ve incrementada la búsqueda de novedad (9).

La reacción a la novedad durante el envejecimiento parece continuar conservada, incluso incrementada, debido a la existencia de experiencias previas con gran número de estímulos y situaciones lo que hace más singular e imprevista la novedad. Así a edades avanzadas en ausencia de patologías se mantienen las respuestas hacia la novedad intactas e incluso incrementadas. Un estudio llevado a cabo por Morón & Gallo (10) empleando la modalidad gustativa encontró que ratas adultas y envejecidas con experiencia previa con otros sabores mostraban respuesta neofóbica a un sabor desconocido, mostrando mayor sensibilidad a la novedad las ratas envejecidas tras haberse visto sometidas previamente a aversiones gustativas. Sin embargo, existen datos que muestran que las ratas envejecidas necesitan un mayor número de exposiciones que las adultas para que el sabor novedoso se convierta en familiar y seguro (11, 12, 13).

En conjunto, toda esta evidencia sugiere que las experiencias con estímulos novedosos son procesadas de forma distinta a lo largo de la vida. Es relevante resaltar que la detección de la novedad y familiaridad tendrá que ser construida en función de sus propiedades sensoriales. El ejemplo del comestible implica que ese estímulo posee diversas características, tales como su color, textura o sabor y es por ello adaptativo poder recordar la información sobre las diferentes características de este alimento para facilitar su reconocimiento frente a posibles encuentros posteriores con el mismo y poder distinguirlo de otros similares. Un estímulo está conformado por distintas características sensoriales que corresponden con las distintas vías de recepción de información del entorno, ya sean visuales, auditivas, olfativas, táctiles o gustativas. Sin embargo, las situaciones estimulares no siempre aparecen naturalmente de forma uni-sensorial, es decir, con sólo una modalidad sensorial, como, por ejemplo, exclusivamente auditiva, sino que suelen ser compuestos formados por diferentes características sensoriales simultáneas, es decir, estímulos multisensoriales. Ha sido ampliamente aceptado que los estímulos multisensoriales tienen un mayor impacto en el comportamiento en comparación con estímulos uni-sensoriales (14). Sin embargo, en el ámbito de la investigación, mediante condiciones experimentales específicas, es posible investigar el efecto de estímulos uni-sensoriales ya sean exclusivamente visuales (15), auditivos (16) o

gustativos (11). Esta investigación se beneficia del empleo de modelos animales que a lo largo de las últimas décadas han permitido conformar distintos modelos comportamentales de la memoria de reconocimiento empleando diferentes modalidades sensoriales.

ESTUDIO DE LA NOVEDAD Y FAMILIARIDAD EN EL LABORATORIO

- **MEMORIA DE RECONOCIMIENTO VISUAL (ORM)**

Tradicionalmente, el estudio de la novedad y familiaridad ha empleado preferentemente la modalidad visual, proliferando en los años 70 y 80 la investigación en primates no humanos (17 - 19) con las tareas de desigualación a la muestra demorada (DNMS por sus siglas en inglés) e igualación a la muestra demorada (DMS por sus siglas en inglés). Más adelante, estas tareas fueron adaptadas como tareas de reconocimiento de objetos para roedores, en concreto la tarea de reconocimiento de objetos novedosos (NOR por sus siglas en inglés) (20, 21). Se trata de una tarea visual, aunque más adelante se han realizado modificaciones para el estudio de la memoria de reconocimiento en otras modalidades sensoriales tales como la somatosensorial o la olfativa (22).

El procedimiento a seguir en las tareas de NOR se basa en una primera sesión de adquisición en la que se presentan dos objetos iguales. A continuación, en una prueba de elección, tras un intervalo de retención, se presentan dos objetos, uno de los presentados anteriormente y uno novedoso. Durante ambas sesiones se registran las respuestas de exploración de los mismos. El tiempo de exploración del objeto novedoso será mayor en roedores sanos, siempre que el objeto familiar no haya sido seguido de consecuencias relevantes para el organismo. Esta tarea que refleja la memoria de reconocimiento de objetos ha sido habitualmente clasificada como memoria episódica o recuerdo, dependiente de hipocampo (HC), un tipo de memoria no declarativa cuya principal diferencia con las tareas de familiaridad reside en no necesitar una extensa fase de adquisición (23)(Figura 1).

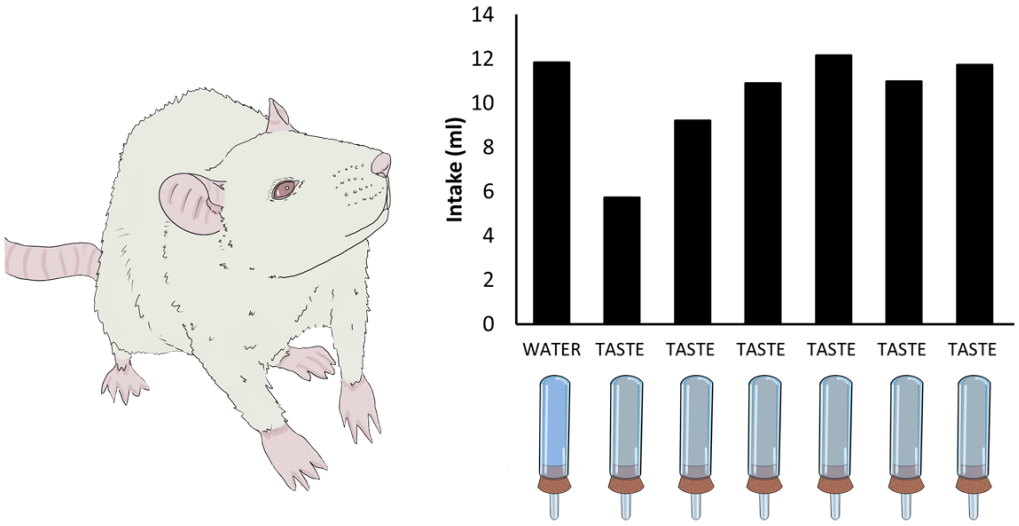


Figura 1. Tarea de reconocimiento de objetos novedosos (ORM)

- **MEMORIA DE RECONOCIMIENTO GUSTATIVA**

La memoria de reconocimiento gustativa implica tanto procesos que pueden clasificarse como memoria no declarativa y que, por tanto, no dependen de la integridad hipocampal como características propias de la memoria declarativa, tales como la dependencia del contexto y otros fenómenos dependientes del HC. El procedimiento experimental para el estudio de la memoria de reconocimiento de sabores se lleva a cabo aplicando una tarea que permite estudiar la respuesta neofóbica al sabor y la atenuación de la neofobia gustativa (AN). Dicha tarea, realizada inicialmente por Domjan y Gillian (24), fue propuesta como modelo de memoria de reconocimiento de sabores en 2004 (25). Esta tarea consiste en presentaciones repetidas del sabor. Ante la primera presentación de un sabor novedoso, se produce una respuesta cautelosa innata llamada neofobia que consiste en una reducción del consumo de la solución gustativa con respecto al consumo posterior una vez que el sabor se convierte en familiar con el fin de prevenir y evitar posibles efectos tóxicos de esta. Si tras su consumo no se producen efectos nocivos para el organismo, tal como malestar gastrointestinal, la respuesta neofóbica se atenuará y el consumo de la solución gustativa durante posteriores presentaciones

se verá incrementado conforme se reconoce el sabor como seguro, creando así una memoria gustativa segura (Figura 2).

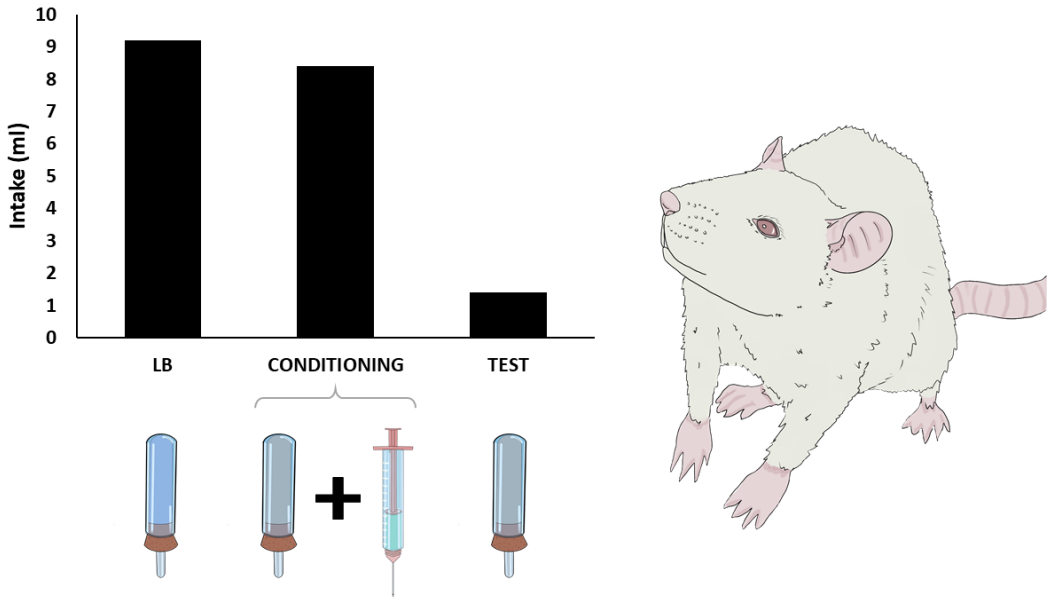


Figura 2. Proceso de atenuación de la neofobia gustativa (AN)

Sin embargo, si tras la ingesta del sabor novedoso se producen consecuencias viscerales negativas, el sabor será clasificado como aversivo y se evitará su consumo en futuros encuentros. La respuesta aprendida se denomina aversión gustativa condicionada y es frecuentemente estudiada en roedores mediante una tarea de condicionamiento aversivo gustativo (CTA por sus siglas en inglés). Para llevar a cabo esta tarea, considerada frecuentemente un tipo de condicionamiento clásico, se asocia un estímulo condicionado (EC), siendo éste el sabor y un estímulo incondicionado (EI) siendo éste el malestar visceral. Tras la presentación del sabor (EC), se induce el malestar mediante inyecciones de cloruro de litio (LiCl), rotación corporal, etc... Tras esta sesión, una vez asociados ambos estímulos, la siguiente presentación de la solución gustativa producirá un rechazo a su consumo. Estos dos modelos de memoria aversiva y segura al sabor parecen compartir mecanismos cerebrales, aunque algunos aspectos parecen ser específicos de cada una de ellos (Figura 3).

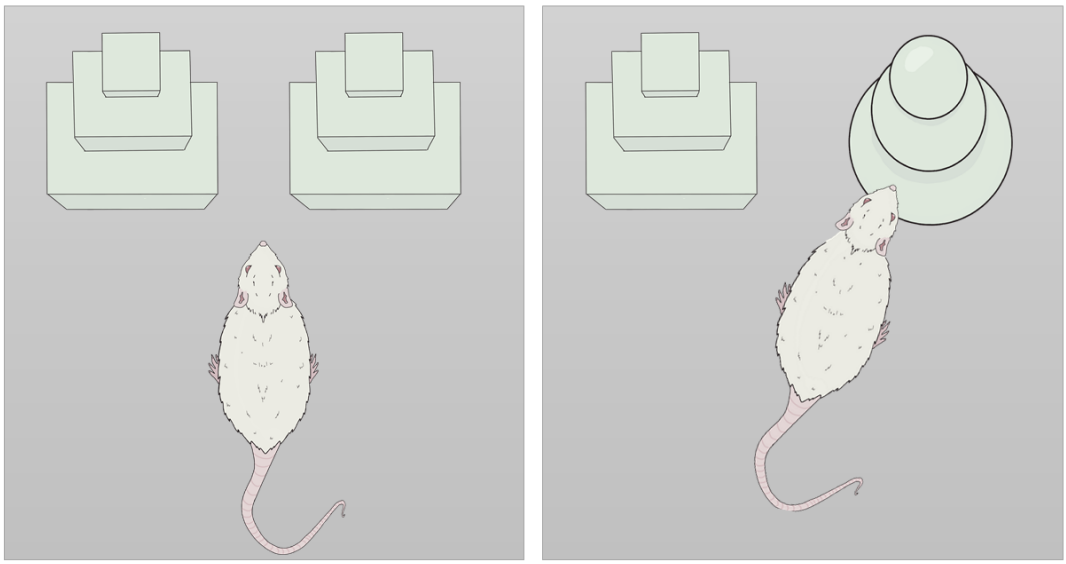


Figura 3. Proceso de aversión condicionada al sabor (CTA) con inyección i.p. de Cloruro de Litio

MECANISMOS CEREBRALES DE ATENUACIÓN DE LA NEOFOBIA EN ADULTOS

Gracias a los modelos de memoria de reconocimiento revisados en el apartado anterior, tanto en su modalidad visual, como en su modalidad gustativa, se ha logrado indagar en los aspectos comportamentales y fisiológicos de la respuesta ante la novedad y la familiaridad, consiguiendo grandes avances con respecto a los circuitos cerebrales encargados de formar estas memorias.

De hecho, se ha propuesto una disociación entre los circuitos cerebrales responsables de los procesos de recuerdo y de la familiaridad que están implicados en la memoria de reconocimiento. El recuerdo no sólo implica recuperar la información del estímulo, sino también la del contexto espacio-temporal en el que se vivió la experiencia y requiere de estructuras del lóbulo temporal (3), especialmente el HC. La familiaridad, por su lado, requiere circuitos anatómicos que detecten la novedad y la familiaridad, como propone Yodelinas (26), los cuales implican regiones cercanas y estrechamente relacionadas con el HC. El interés por el proceso de familiaridad de la memoria de reconocimiento es relativamente reciente. Así en las últimas décadas se ha desarrollado una importante investigación sobre los mecanismos cerebrales responsables de esta memoria en el ámbito de las neurociencias. En este sentido, analizar las vías neuroanatómicas responsables de

la memoria de reconocimiento empleando estímulos de distintas modalidades sensoriales tales como la modalidad gustativa y visual que no comparten las vías neuroanatómicas sensoriales permite identificar áreas selectivamente implicadas en memoria de reconocimiento independientemente de la modalidad sensorial.

- **NEUROANATOMÍA DEL SISTEMA GUSTATIVO**

La información sobre la comida está compuesta de diferentes estímulos químicos. Dependiendo del tipo de información que aportan se han clasificado los estímulos gustativos en cinco sabores básicos: dulce, picante, amargo, salado y umami. Los animales reciben esta información a través del botón gustativo, conformado por las células receptoras gustativas y células de sostén. Están localizados a lo largo de la lengua, el paladar, la epiglotis, la pared posterior de la orofaringe y la laringe. El botón gustativo es el encargado de transducir la información gustativa durante la ingesta y cada célula parece responder con distinta intensidad según el tipo de estímulo (27). A continuación, los pares craneales VII (Facial), IX (Glosofaríngeo) y X (Vago) se encargan de transferir la información de los sabores desde los botones gustativos al sistema nervioso central (28), alcanzando primero la parte rostral del núcleo del tracto solitario (NTS por sus siglas en inglés), el cual proyecta a los núcleos posteromediales y dorsolaterales del área parabraquial (PBN por sus siglas en inglés). Posteriormente, la información gustativa alcanza distintas estructuras cerebrales tales como el hipotálamo lateral (LH por sus siglas en inglés), núcleo del lecho de la estría terminal (BNTS por sus siglas en inglés), la amígdala central (CeA por sus siglas en inglés) y basolateral (BLA por sus siglas en inglés) y la porción parvocelular del núcleo ventral posteromedial del tálamo (VPMpc por sus siglas en inglés) (5). Finalmente el tálamo (hTh por sus siglas en inglés) proyecta esta información a la corteza gustativa situada en la corteza insular (IC por sus siglas en inglés) (25).

- **NEUROANATOMÍA DE LA MEMORIA DE RECONOCIMIENTO DE SABORES**

Además de describir la vía neural que codifica la percepción de los sabores, es relevante entender las estructuras cerebrales involucradas en la memoria de reconocimiento gustativa. Bures y Buresova, en la década de 1970 iniciaron los estudios sobre la memoria de reconocimiento gustativa segura y sus sustratos neurales demostrando como diversas intervenciones cerebrales afectaban a la AN (29). A raíz de sus investigaciones, IC tomó protagonismo durante las siguientes décadas. La IC se conforma como un área multimodal cuyas neuronas responden a diversos aspectos de la información tales como temperatura, tacto, dolor y más importante, sabor. Ello le permite procesar e integrar la información de un alimento y compararla con información procesada previamente. Hasta el siglo XX las investigaciones llevadas a cabo sobre la IC mostraron su papel de esta área en la detección y codificación de la novedad, principalmente en tareas de CTA (30 - 33) y más adelante en AN (25, 34, 35), pero no en la AN (36).

Así, ratas descerebradas antes de la fase de adquisición, son incapaces de adquirir aversiones gustativas condicionadas a pesar de mostrar respuestas orofaciales incondicionadas de aceptación y rechazo ante soluciones gustativas administradas intraoralmente (37). Estos resultados iniciales dieron lugar a una interpretación errónea que situaba el locus asociativo en áreas corticales, siendo propuesta IC gustativa como área crítica. Posteriormente con la identificación del área parabraquial troncoencefálica como locus asociativo (38 - 40) se identificó el papel de IC en el mantenimiento de la memoria gustativa durante el intervalo EC-EI (41). Congruentemente, la aplicación de escopolamina, un agonista colinérgico, en esta corteza interrumpe la formación de la memoria de reconocimiento gustativa segura (42).

Tras esta primera etapa de estudio de la memoria de reconocimiento de sabores, con el protagonismo de la IC, la investigación sobre la neuroanatomía de la AN se ha beneficiado del desarrollo de diversas técnicas que han permitido explorar la actividad cerebral en sus aspectos electrofisiológicos, químicos y estructurales.

Una de las técnicas más interesantes para investigar qué areas cerebrales juegan un rol en la memoria de reconocimiento ha sido la determinación inmunohistoquímica de la proteína c-Fos. Esta técnica permite el marcaje de neuronas que están activadas durante una conducta. En concreto, c-Fos es un gen de

expresión temprana que se expresa cuando hay actividad neuronal. Así, su marcaje, permite explorar que áreas están activadas durante la presentación de sabores novedosos y sabores familiares. Gracias a esta técnica, varios estudios han localizado diversas estructuras que muestran distintos niveles de actividad neuronal en diversos estadios de la formación de la memoria de reconocimiento de sabores.

En primer lugar, durante la ingesta de un sabor novedoso, se ha encontrado un aumento de células c-Fos positivas en la corteza perirhinal (PrH por sus siglas en inglés) (11) CeA y BLA, en el tálamo gustativo, IC (35) y NTS (43). En segundo lugar, cuando el sabor se presenta por segunda vez aumenta la actividad del núcleo accumbens shell (NAcb Sh por sus siglas en inglés) en comparación con la primera presentación del sabor o con la actividad registrada después de seis presentaciones (44). Asimismo, cuando se aplican repetidas presentaciones del sabor se ha descrito un incremento progresivo en la actividad del núcleo ventral posteromedial del tálamo (13). Por último, se ha descrito que cuando un sabor muy familiar sabor ha sido presentado en repetidas ocasiones se produce un incremento de la actividad neuronal de la región rostral de la corteza piriforme posterior (pPirCx por sus siglas en inglés) (44). En conjunto, parece existir actividad neuronal en diferentes estructuras repartidas por el encéfalo que sugieren la existencia de un circuito neuroanatómico distribuido encargado de formar estala memoria de reconocimiento gustativa.

Sin embargo, los hallazgos correlaciónales obtenidos mediante técnicas de registro de la actividad neural empleando inmunohistoquímica de c-Fos no son suficientes para entender cómo intervienen estas estructuras en el fenómeno de la atenuación de la neofobia. Otros estudios de lesiones permanentes o reversibles han arrojado luz mediante la actuación directa sobre el cerebro de roedores evaluando los cambios en la respuesta neofóbica al sabor y en el proceso de habituación a éste.

En este sentido la integridad de AMY parece jugar un papel en la detección de la familiaridad gustativa. Lesiones electrolíticas de la BLA aumentan el consumo en la primera presentación de una solución de sacarina al igual que lesiones electrolíticas de la amígdala medial (MeA) reducen la respuesta neofóbica a un sabor novedoso (45). Lesiones de los núcleos laterales y basolaterales amigdalinos y areas circundantes como la corteza piriforme lateral (lPirCx por sus siglas en inglés)

incrementan el consumo de un sabor novedoso en comparación con grupos controles (46). En conjunto, estos datos sugieren que AMY juega un rol principal en la respuesta ante sabores novedosos.

En relación con AMY como parte del circuito neuroanatómico de la memoria de reconocimiento de sabores seguros, diversas investigaciones muestran como áreas con conexiones directas con esta estructura también parecen jugar un rol importante en el aprendizaje de sabores. Por ejemplo, se ha reportado que lesiones en BLA producen una reducción de la expresión de c-Fos en PrH en comparación con un grupo SHAM tras ser expuestos a un sabor familiar (11). Además, lesiones unilaterales asimétricas de BLA e IC producen un consumo elevado de una solución novel de sacarina en comparación con sujetos controles y lesiones asimétricas de IC y MeA impiden la atenuación de la neofobia (35) apoyando la participación del lóbulo temporal medial en este tipo de memoria. Junto a la necesidad de la interacción entre la IC y AM para la adquisición y consolidación de la memoria de sabores (35), también se ha identificado la existencia de interacciones con otras áreas que reciben aferencias gustativas de forma directa o indirecta tales como el núcleo accumbens (NAcb por sus siglas en inglés) (12), hipotálamo, corteza orbitofrontal (47 - 49) PrH (11, 13, 22, 50) y corteza prefrontal medial (mPFC por sus siglas en inglés) (51, 52), como áreas que participan en esta memoria.

Entre estas áreas el papel de la mPFC, no ha sido extensamente investigado, existiendo poca información sobre su contribución a la memoria de reconocimiento de sabores seguros a pesar de que si parece estar implicada en CTA y la memoria de reconocimiento de objetos (53).

- **ORGANIZACIÓN ANATÓMICA Y FUNCIONAL DE LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL**

El uso de diversas técnicas como la estereología, imagen tensorial por difusión (DTI, por sus siglas en inglés) y resonancia magnética tanto estructural (MRI por sus siglas en inglés) como funcional (fMRI por sus siglas en inglés) entre otras, han permitido elaborar un mapeado neuroanatómico y funcional del cerebro de distintas especies. Combinando estas técnicas con modelos comportamentales se ha podido investigar la estructura y función de distintas cortezas cerebrales, entre ellas, la mPFC.

La mPFC se encuentra en la porción medial de la corteza prefrontal (PFC por sus siglas en inglés) está situada en el lóbulo frontal comparte conexiones con el resto de la neocorteza, el sistema límbico, hTh y caudado/putamen, estructuras relevantes relacionadas con las denominadas funciones ejecutivas. Definir las funciones ejecutivas es una tarea complicada por tratarse de un término muy amplio. Se han propuesto diferentes marcos conceptuales para definir este término. El más empleado conceptualiza un conjunto de mecanismos que comparten una base neuroanatómica común en la PFC pero que son empleadas de forma independiente según las demandas cognitivas o ambientales y por tanto merecen ser consideradas como independientes (54). Éstas "funciones ejecutivas" están involucradas en mecanismos implicados en procesos de atención, inhibición, planificación, control, flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo, siendo la memoria de trabajo, junto a la flexibilidad cognitiva las que parecen ser más sensibles al deterioro relacionado con el envejecimiento. Dado que son habitualmente definidas como funciones cognitivas de "alto nivel" y que la PFC de primates es significativamente más compleja que la de roedores, son habitualmente caracterizadas como únicas de estos mamíferos. Sin embargo existe evidencia que indica que los roedores poseen homólogos neuroanatómicos y funcionales a los primates y que son capaces de realizar conductas dirigidas un objetivo (55). Por ello, el uso de modelos animales, especialmente en roedores, ofrece sistemas simplificados para el estudio de las complejas bases neurobiológicas de dichos procesos. Así, ha adquirido especial relevancia una aproximación neuroanatómica comparada asociada a la controversia en torno a la existencia de mecanismos compartidos entre la PFC humana y la de cerebros de otras especies de mamíferos, principalmente las de animales usados en investigación como son los grandes simios y roedores.

El incremento en el volumen cortical en primates es paralelo a una diferenciación evolutiva de áreas corticales y el desarrollo de funciones cognitivas más complejas. Este sería el caso de la región prefrontal dorsolateral (56). Es cierto que la PFC de la rata no está tan diferenciada como la de primates y humanos. La identificación de subregiones análogas entre la PFC de roedores y humanos no sólo se debe basar en análogos neuroanatómicos, sino también funcionales. Así,

diferentes estudios han propuesto la equivalencia entre las diferentes subregiones de la PFC de la rata y humano (55, 57, 58).

En el cerebro de la rata la PFC se divide en corteza prefrontal lateral (LPFC por sus siglas en inglés) y medial (mPFC por sus siglas en inglés). LPFC se subdivide en corteza dorsal y ventral agranular (AI) y corteza lateral orbital (VLO por sus siglas en inglés) que abarcan el área 13 (AI) y 14 (LO) de Brodmann. Su zona más ventral (vPFC por sus siglas en inglés) está subdividida en corteza ventral orbital (VO por sus siglas en inglés) y ventrolateral orbital (VLO por sus siglas en inglés) cuyo análogo en el cerebro humano son el área 11 de Brodmann. A su vez mPFC puede subdividirse en una región dorsal y otra ventral. La región dorsal está compuesta por las cortezas precentral (PrCM por sus siglas en inglés) y cingulada anterior (ACC por sus siglas en inglés), cuyos homólogos en el cerebro humano son el área 6 (PrCM) y 24 (AC) de Brodmann. La región ventral está formada por la corteza prelímbica (PrL por sus siglas en inglés), corteza infralímbica (IL por sus siglas en inglés) que se corresponden en el cerebro humano con las áreas 32 (PrL) y 24 (IL) (Figura 4) (58 - 61).

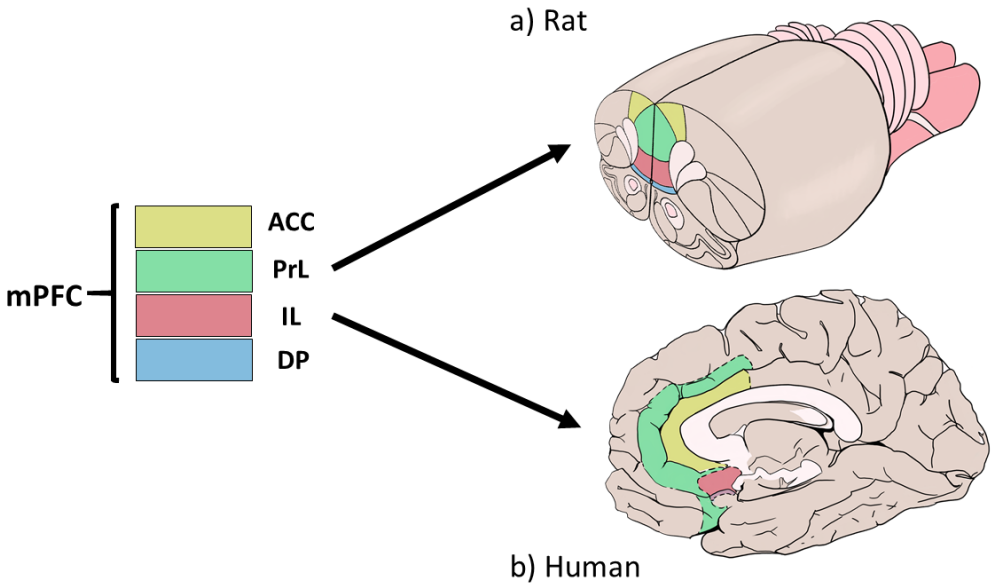


Figura 4. Homólogos de las distintas subregiones que conforman la corteza prefrontal medial en cerebro de rata y humano

En estudios iniciales sobre esta subregión de la PFC no se identificó la corteza peduncular dorsal (DP por sus siglas en inglés) como estructura independiente, sino que fue delineada como área ventral de la IL. Más adelante, mediante técnicas de

trazado retrógrado (62) y anterógrado (63) se identificaron conexiones entre la DP y el núcleo medio dorsal del tálamo, que, a su vez, comparte conexiones con IL. Ello permitió identificarla como parte de la mPFC además de encontrarse conexiones con el subnúcleo caudal trigeminal, no compartidas con IL (59) que la establecen como área diferenciada de esta. Sin embargo, su homólogo en el cerebro humano no ha sido estudiado en detalle.

En cuanto a la citoarquitectura, la PFC de la rata no dispone de una capa granular, por lo tanto, sólo existe corteza agranular (AI). Esta misma AI es encontrada en simios y humanos que además poseen capas granulares (64).

Para discutir sobre la función de la PFC no solo basta con conocer su organización anatómica debido a que ninguna región de nuestro cerebro opera de forma aislada. Esto implica necesariamente tener en cuenta el papel de otras regiones cerebrales con las que comparte interconexiones. Las conexiones de la PFC incluyen los ganglios basales, hTh, cerebelo, HC, AMY y otras regiones neocorticales (65). La PFC recibe inputs de los ganglios basales por la vía estriatopalidal y nigroestriada y consecuentemente de proyecciones palidotalamicas y nigrotalamicas que proyectan de forma paralela a distintas áreas de la PFC. Además de estas conexiones cortico-talámicas la PFC recibe inputs cortico-corticales desde la corteza parietal posterior y áreas sensoriales corticales. Concretamente, la PFC está conectada con las cortezas occipital, temporal y parietal. En consecuencia, integra información visual, auditiva y somatosensorial (66). También recibe inputs desde estructuras subcorticales como es la sustancia negra, el área tegmental ventral y AMY (67). La PFC no sólo recibe aferencias de estas áreas, sino que, de forma recíproca, envía proyecciones eferentes a todas estas áreas al igual que proyecta directamente al Septum lateral, mesencéfalo y cerebelo (67).

Las conexiones que se establecen entre las subdivisiones de la PFC y otras áreas cerebrales se pueden resumir de manera que la región dorsal medial comparte importantes conexiones con la neocorteza, la corteza prefrontal ventromedial comparte conexiones con el sistema límbico y la lPFC con areas neocorticales (55, 68).

En el aspecto funcional las diversas subdivisiones de la PFC de la rata parecen estar implicadas en funciones cognitivas paralelas a las de sus homólogas en simios y humanos. Así, las investigaciones llevadas a cabo sugieren que AC/PrCM juegan un

papel en la memoria de trabajo y toma de decisiones, PrL/IL participan en la memoria de trabajo para objetos y lugares, asociaciones lugar/objeto y toma de decisiones, AI/LO apoyan la memoria de trabajo de olores, asociaciones olor-sabor y toma de decisiones, mientras que VLO/VO participan en el aprendizaje inverso y toma de decisiones (55).

Sin embargo, estudios más recientes han relacionado la mPFC con la memoria de sabores seguros. Se ha demostrado que lesiones con 6-OHDA de los terminales dopaminérgicos de la mPFC reduce la respuesta del NAcb a una solución familiar palatable de chocolate, manteniéndose la respuesta dopaminérgica a la novedad del sabor (69) aunque no existe más investigación que relacione la mPFC en éste tipo de memoria. Sin embargo, sí que ha sido relacionada con otras tareas de memoria de sabores aversivos en la adquisición de CTA, aprendizaje de preferencia de sabores y en el proceso de extinción de CTA (53, 70 - 74). Apoyando el papel de la mPFC en CTA se ha demostrado mediante inmunohistoquímica de c-Fos que la extinción de una aversión condicionada a sacarina incrementa la expresión de neuronas activadas c-Fos en mPFC frente a un grupo control que mantiene la asociación EC-LiCl (71). En conjunto, con estos datos, la mPFC podría jugar un papel en la memoria de reconocimiento de sabores.

ENVEJECIMIENTO Y NEOFOBIA GUSTATIVA

- ### EFECTO DE LA EDAD SOBRE LA RESPUESTA NEOFÓBICA EN EL SER HUMANOS

El envejecimiento patológico marcado por trastornos neurodegenerativos, suele estar asociado a déficits de memoria y aprendizaje. De hecho, uno de los marcadores tempranos de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y Parkinson es la dificultad en el reconocimiento e identificación de los olores, dificultad que precede al deterioro de otras modalidades sensoriales de la memoria de reconocimiento (75). El deterioro de la memoria de reconocimiento olfativa puede alterar dramáticamente comportamientos de ingesta de alimentos y regulación de la dieta y en consecuencia interferir con la calidad de vida durante esta etapa marcada por otros importantes déficits. El estudio de las características comportamentales y fisiológicas del envejecimiento patológico representa un gran

apoyo a la capacidad de los profesionales médicos a la hora de detectar estas alteraciones y llevar a cabo un mejor tratamiento de enfermedades con un desarrollo tan prolongado en el tiempo.

También en ausencia de patologías puede existir un decaimiento funcional en tareas de aprendizaje y memoria asociado a la edad. Sin embargo, no se trata de un decaimiento global de la memoria, sino que parecen deteriorarse selectivamente algunas funciones mientras otras permanecen relativamente intactas o incluso incrementadas. De este modo memorias no dependientes de HC se mantienen o mejoran durante el envejecimiento mientras que tareas propias de la memoria declarativa dependiente del HC puede sufrir deterioro.

Con respecto a la respuesta de neofobia al sabor, durante un envejecimiento normal no patológico se mantienen bien preservadas las funciones relacionadas con la detección del sabor. A pesar de la existencia de cambios asociados al envejecimiento en la sensibilidad al sabor se ha demostrado en animales de laboratorio que no parecen ser suficientes para afectar a su detección (76). Durante la adultez, existe la oportunidad de acumular experiencias con un amplio rango de alimentos, lo que, presumiblemente, induce AN y/o aprendizaje de sabores. Por ello, es de esperar que la neofobia al sabor se reduzca a lo largo de la vida adulta y el envejecimiento gracias a la familiarización con estos sabores. Ello podría dar lugar a una generalización a sabores no familiares. Por ello, la magnitud de la neofobia al sabor durante el envejecimiento no patológico dependería de la variedad de la dieta y la variedad de sabores que se ha probado a lo largo de los años. Si estas experiencias con sabores han sido reducidas debido a distintas razones es de esperar que la respuesta neofóbica se mantenga durante el envejecimiento normal, tal como ocurre en los animales de laboratorio generalmente. Por ellos, las diferencias individuales inducidas por la experiencia previa modificarían la respuesta neofóbica al sabor en estados más avanzados de la vida (6). Diferentes estudios con humanos encuentran resultados conflictivos que concuerdan con lo expuesto, dónde unos si encuentran un incremento (77) y otros encuentran decremento (78) en la neofobia al sabor a edades avanzadas.

La importancia que adquiere la experiencia previa con sabores sobre la respuesta neofóbica en el envejecimiento recae en la forma que esto afecta la dieta. La determinación de las preferencias individuales de unos sabores frente a otros

afecta de forma crítica a la elección de alimentos. Esto ocurre en dos direcciones, una dirección implica que condiciones patológicas podrían afectar a las preferencias de sabores modificando la dieta del paciente. Por otro lado, la elección de alimentos influenciada por las preferencias de sabores es crucial para una dieta variada. En caso contrario, una dieta poco variada implica una mayor vulnerabilidad a desarrollar condiciones patológicas. Además, aunque el sabor parece mantenerse intacto durante el envejecimiento sano, no habría que descartar déficits de memoria que podrían afectar al reconocimiento de sabores. Un envejecimiento normal implica problemas de memoria relacionados con la edad, como se ha comentado antes, afectarían selectivamente a las memorias dependientes del sistema hipocampal y las areas corticales relacionadas (6). Es esperable entonces que el reconocimiento de sabores se vea sujeto a un decaimiento durante el envejecimiento, incrementando la respuesta neofóbica por las dificultades de identificar estímulos familiares como se ha encontrado en modelos animales (11).

- **EFECTO DE LA EDAD SOBRE LA RESPUESTA NEOFÓBICA EN MODELOS ANIMALES**

La investigación en roedores es capaz de disociar los efectos del envejecimiento y los de patologías asociadas a la edad ya que no padecen enfermedad de Alzheimer Está bien demostrado que los animales al igual que los humanos muestran alteraciones al ejecutar tareas de memoria y aprendizaje espacial en estadios más avanzados de la vida. Es por ello que el uso de roedores ha sido intensivamente utilizado como modelo de envejecimiento cognitivo. Así, ratas envejecidas entre los 22 y 24 meses de edad muestran déficits en tareas tales como laberinto en T, laberinto acuático de Morris, y laberinto de Barnes (79). Gran parte de la investigación en la memoria de reconocimiento se ha centrado en su modalidad visual, mostrando déficits a partir de 24 horas de retención de la información, incluso con intervalos de retención más cortos cuando se utilizan objetos complejos (80).

Sin embargo, cuando se trata de memoria de reconocimiento de sabores las ratas envejecidas adquieren aversiones gustativas condicionadas con más facilidad y más intensas que las ratas adultas. Así, adquieren aversiones más intensas y resistentes a la extinción empleando dilaciones entre la presentación del EC y el EI más largas de las soportadas en adultos (76). Una posible interpretación es que la experiencia

previa con sabores novedosos permita que la respuesta neofóbica en ratas envejecidas se pueda ver incrementada, siendo estas más sensibles a la novedad que las adultas tras haber tenido una mayor experiencia con aversiones condicionadas previas a otros sabores (10). Por otro lado, la respuesta neofóbica a sabores desconocidos también parece permanecer preservada en ratas envejecidas (76), aunque el proceso de atenuación de la neofobia se ve enlentecido, requiriendo más exposiciones al sabor que las adultas para atenuar dicha respuesta neofóbica inicial (11).

- **CAMBIOS CEREBRALES ASOCIADOS A LA EDAD**

Las alteraciones comportamentales descritas a edades avanzadas están asociadas a alteraciones cerebrales morfológicas y funcionales. En este sentido, se ha demostrado que la pérdida de volumen cerebral en humanos (81) y ratas (82) llega acompañada de decaimiento cognitivo. Cuando se produce, se observa pérdida de volumen y atrofia dendrítica selectivamente en estructuras importantes para la memoria tales como el HC y la mPFC (83) afectando a la organización funcional y conectividad de los sistemas de memoria. Asimismo, el retraso asociado a la edad en la atenuación de la neofobia ha sido asociado a patrones alterados de la actividad de la PrH (11), corteza piriforme (44) y NAcb (12) usando la expresión de c-Fos como índice de actividad neuronal. Mientras las ratas envejecidas muestran más actividad que ratas adultas en PrH (11) y NAcb Sh (12) tras la sexta exposición a una solución de vinagre, cuando ya es familiar, en la corteza piriforme se encontró un incremento general de su actividad no relacionado con la familiaridad (44).

Con respecto a la mPFC se ha demostrado que en distintas especies esta corteza es especialmente vulnerable a los efectos de la edad (84, 85). En el cerebro humano, la actividad neuronal asociada a la memoria se encuentra incrementada en la región dorsal de la mPFC en adultos mientras que en ancianos se encuentra más incrementada en la región ventral de la mPFC (86). También en simios se ha demostrado que los déficits relacionados con la edad en la ejecución de una tarea DNMS son predichos por la densidad sináptica y la media del tamaño de las espinas sinápticas está en la PFC (87). En roedores se ha encontrado que los déficits en la fase de extinción en un paradigma de miedo condicionado corresponden a una dramática reorganización de la excitabilidad de la mPFC (88).

En conjunto la evidencia sugiere que la memoria de reconocimiento de sabores funciona de manera distinta a lo largo de la vida. Sin embargo, poco se conoce sobre los mecanismos neuronales subyacentes implicados con esta memoria en ratas envejecidas y qué cambios estructurales se producen en las distintas áreas implicadas. Siendo la mPFC una de las áreas más afectadas por el envejecimiento, es interesante prestar especial atención a la relación entre esta sus modificaciones funcionales a lo largo de la vida y la ejecución en tareas de memoria de reconocimiento de sabores.

ADOLESCENCIA Y NEOFOBIA GUSTATIVA

Aunque la adolescencia en humanos se ve influenciada por circunstancias especiales debido a factores culturales, como los valores sociales y las condiciones económicas, entre otros aspectos, identificar las concomitancias de este período del desarrollo entre humanos y otros mamíferos es crucial para desarrollar la investigación en este campo. Estas semejanzas en términos de la sintomatología comportamental y las características neuronales y hormonales aportan suficiente validez al desarrollo de modelos animales que emplean roedores como herramienta de estudio de la adolescencia. Para poder utilizar dichos modelos animales es necesario, previamente, entender cuál es la ventana de edad en la que este período ocurre en comparación con humanos. Mientras que en humanos se considera que la adolescencia se extiende desde los 12 a los 18 años, en ratas se ha establecido un rango que ocupa desde el día postnatal (PND) 28 al 42 (PND28-42) (9). Éste rango se ha establecido utilizando como criterio la discontinuidades conductuales entre animales más jóvenes y adultos, aunque también se apoya en otras medidas tales como la apertura vaginal (89) o el aumento del número de espermatozoides (90). Una vez establecida esta correspondencia entre humanos y la rata, la investigación sobre adolescencia ha procurado un gran volumen de estudios comportamentales sobre las características únicas de esta etapa del desarrollo madurativo.

- **BÚSQUEDA DE LA NOVEDAD Y CONDUCTAS DE RIESGO**

Tanto en humanos, como en otras especies, durante el período de la adolescencia se muestran comportamientos peculiares cómo el incremento de interacciones sociales con los iguales, aumento de conductas de búsqueda de la novedad y conductas de riesgo. Estos rasgos parecen ser resultado de mecanismos evolutivos de supervivencia que ayudan a los adolescentes abandonar la dependencia de la infancia y alcanzar la independencia propia de la vida adulta.

En humanos, las interacciones sociales y las afiliaciones con compañeros de edades parecidas son especialmente relevantes durante la adolescencia, proporcionando una fuente de experiencias positivas que ayudan a desarrollar habilidades que facilitan alcanzar la independencia del núcleo familiar. Parece ser, que las interacciones sociales en este etapa ayudan también a guiar la elección de alimentos, reduciendo el tiempo dedicado a localizar nutrientes necesarios y reducir la probabilidad de ingesta de alimentos tóxicos (91).

Respecto a las conductas de riesgo y la búsqueda de la novedad, en comparación con otras edades, los adolescentes humanos muestran una mayor búsqueda de sensaciones y toma de riesgos, conductas con resultados potencialmente peligrosos para el propio individuo como el consumo de drogas, accidentes o suicidios. Aun así, las conductas de riesgo permiten alcanzar un arousal positivo provocado por experiencias novedosas, complejas e intensas como ocurre con la ingesta de drogas (9) que también tienen un valor adaptativo.

En otras especies también existen comportamientos de búsqueda de aspectos ambientales novedosos y arriesgados. Por ejemplo, ratas dentro del período adolescente (PND28-42) muestran una mayor exploración de situaciones novedosas que ratas de otras edades (92 - 93). Ante estímulos novedosos presentados en un ambiente familiar las ratas adolescentes muestran una mayor actividad locomotora inducida por la novedad, mayor preferencia por la novedad y más conductas exploratorias en comparación con adultos (94). Del mismo modo, los ratones también muestran mayor exploración de los brazos descubiertos del laberinto en cruz (95) y otros numerosos estudios encuentran una fuerte correlación entre la preferencia por la novedad y la impulsividad con la autoadministración de estimulantes psicomotores y su eficacia reforzante (96).

En contrapartida, los adolescentes parecen tener una respuesta emocional más intensa que los adultos a las propiedades estresantes de un ambiente novedoso. Así, las ratas evitan en mayor medida la zona central potencialmente peligrosa durante la exploración de un campo abierto (97) o incrementan la velocidad al cruzarla en comparación con adultas (98). La peculiar combinación de búsqueda de novedad y mayor reactividad ante sus connotaciones estresantes es propia únicamente de esta etapa de la vida y tiene un gran valor adaptativo ya que favorece la supervivencia durante la exposición a situaciones de riesgo asociadas a la búsqueda de novedad que es necesaria para alcanzar la independencia adulta. En conjunto, las conductas de riesgo y la búsqueda de novedad permiten a los adolescentes explorar lugares desconocidos, nuevos congéneres para el apareamiento y nuevos alimentos sin depender del cuidado parental, creando así una representación más amplia del mundo y permitiendo aprender nuevas estrategias para su supervivencia en un ambiente cambiante que les permita convertirse en adultos independientes.

- **MADURACIÓN CEREBRAL DURANTE LA ADOLESCENCIA**

Durante la adolescencia se producen cambios críticos en los circuitos cerebrales que controlan funciones emocionales, cognitivas y atencionales. Con respecto a las alteraciones propias de la adolescencia en las respuestas ante la novedad son de destacar las modificaciones que sufren los circuitos de recompensa que involucran proyecciones córtico-límbicas, estriado ventral, AMY, NAcb y PFC, además de la inervación dopaminérgica de estas estructuras.

Tanto el NAcc, AMY y la PFC se encuentran integrados en el circuito mesolímbico relacionado con la motivación y la recompensa. En este circuito el NAcc juega un papel como sustrato de los procesos de recompensa implicados en motivar a los animales a escoger el curso de acciones más ventajoso para conseguir un resultado óptimo. La amígdala, en cambio, codifica el valor afectivo de los estímulos y envía esta información a diferentes sistemas, incluido el NAcc, pero también al tronco cerebral y los sistemas de respuesta implicados en evitar o alejarse de situaciones negativas (99). Esta visión puede ser simplista ya que actualmente se conoce que AMY (100) y NAcb (12 - 101) también participan en aprendizajes apetitivos. En todo caso, el papel que juegan el NAcc y AMY en el uso de representaciones sobre el valor emocional o utilidad de los reforzadores es útil para guiar las respuestas

conductuales a los estímulos. Así, los cambios en el procesamiento de los resultados pueden afectar directamente al comportamiento de evitación y contribuir a la toma de conductas de riesgo en los adolescentes (102). De ahí que se prediga que los adolescentes muestren una sobreexcitación del circuito mesocorticolímbico dopaminérgico que impulsa a los adolescentes a la búsqueda de la novedad y el riesgo. Por ejemplo, mediante resonancia magnética, se ha encontrado una mayor actividad del NAcc en adolescentes humanos que en personas de otras edades en una tarea de respuesta demorada con dos opciones (103). El sistema de evitación, por su lado, se muestra menos sensible a las consecuencias negativas de la conducta ya que AMY experimenta cambios durante la adolescencia que consisten en una menor actividad c-Fos en esta estructura bajo condiciones estresantes (104).

Especial relevancia cobra la PFC, una de las áreas que debido a su interacción con otras estructuras, juega un papel principal en la atención, la toma de decisiones, la regulación emocional e inhibición de conductas, funciones críticas para las conductas de riesgo/recompensa (9, 105 - 107).

La evidencia indica que esta corteza está sujeta a cambios durante la adolescencia. En cerebros humanos se ha demostrado que es de las últimas regiones en las que se produce la mielinización de sus neuronas y la poda sináptica, lo que reduce la densidad sináptica y el volumen de sustancia gris para facilitar la actividad prefrontal madura propia del adulto (108). En ratas, el período de la adolescencia está marcado por un fuerte incremento en la conexión entre AMY y PFC, que se corresponde con la maduración del control emocional y los procesos implicados en la toma de decisiones.

Así, este período del desarrollo, la inmadurez del sistema nervioso central podría explicar estas conductas propias de la adolescencia.

- **ADOLESCENCIA Y MEMORIA DE RECONOCIMIENTO VISUAL**

En cuanto a la memoria de reconocimiento, parece ser que en la modalidad visual las ratas adolescentes realizan la tarea de NOR con el mismo rendimiento que ratas adultas. Múltiples estudios han usado la tarea de NOR como parte de una batería de pruebas comportamentales en ratas adolescentes. Los resultados Esto han demostrado peor ejecución está en ratas adolescentes con déficits neurocognitivos debidos a deficiencias de hierro en el período perinatal (109) o por alteraciones del

ritmo circadiano (110). Sin embargo Reger et al. (111) han demostrado que la ejecución de esta tarea en ratas adolescentes sanas es similar a la de ratas adultas. Mientras ratas preadolescentes recién destetadas (PND20-23) que reconocen el objeto novedoso cuando el tiempo de retención entre la adquisición y la prueba de memoria era menor (15 min y 1h), empeoran su ejecución si se aumenta la demoras (24h y 48h), sin embargo, la ejecución de ratas adolescentes (PND29-40) no difiere de las adultas (PND+50) en períodos de retención de 24 horas. Ninguno de los grupos de edad reconoce el objeto familiar tras 48 horas de retención.

Los autores proponen que esta mejora en la ejecución de las ratas adolescentes y adultas frente a las recién destetadas parece coincidir con el fin de la neurogénesis y sinaptogénesis producida en el giro dentado del complejo hipocampal. Otra de las interpretaciones que aportan se basa en el avanzado estado de maduración de la PrH durante la preadolescencia, lo que soportaría la memoria del objeto durante intervalos de retención cortos (111). El distinto curso de maduración durante la adolescencia tanto de la PFC como sus conexiones con otras áreas relacionadas con la memoria de reconocimiento puede explicar estos déficits de retención.

- **ADOLESCENCIA Y MEMORIA DE RECONOCIMIENTO DE SABORES**

Con respecto a la memoria de reconocimiento en su modalidad gustativa, la investigación sobre su desarrollo durante la adolescencia es escasa. Estudios previos que han registrado una respuesta neofóbica reducida en ratas adolescentes (9, 112)que se ha asociado al incremento en la búsqueda de la novedad propio de la adolescencia. Por otra parte, resultados de otras investigaciones han mostrado que la habilidad de adquirir aversiones a concentraciones bajas de cloruro sódico ocurren ya desde el PND32 (113). Esto coincide con experimentos previos en los que se produjo aversión a soluciones saladas inducida por LiCl a edades tempranas (114). A pesar de la poca información existente, sí que se conoce que durante la adolescencia se incrementa la ingesta de comida, lo que se ha asociado al rápido crecimiento durante este período. Este consumo exacerbado es particularmente evidente con sabores palatables, ya que, en comparación con ratas adultas, las adolescentes consumen más soluciones dulces con propiedades calóricas como leche condensada (115). Asimismo, las ratas adolescentes consumen en mayor medida que las ratas adultas una solución de sacarosa (1%) en comparación con el

consumo de agua en un test de elección durante 14 días (116). Probablemente, esta preferencia por sabores altamente palatables como el dulce se muestre exacerbado por la necesidad de nutrientes para un sano crecimiento en esta etapa. Sin embargo, no existen estudios que exploren el consumo de adolescentes de sabores que no estén acompañados de propiedades calóricas.

Teniendo en cuenta la reorganización cerebral que ocurre en esta etapa asociada a las conductas de búsqueda de novedad y toma de riesgos explorar la evolución de la respuesta de neofobia a un sabor sin propiedades calóricas y su atenuación en ausencia de consecuencias durante la adolescencia representa una oportunidad para estudiar la formación de la memoria de reconocimiento de sabores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kafkas, A., & Montaldi, D. (2018). How do memory systems detect and respond to novelty? Neuroscience Letters, 680, 60-68. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.01.053

2. Yonelinas, Andrew P. (2002). The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. Journal of Memory and Language, 46(3), 441-517. https://doi.org/10.1006/jmla.2002.2864

3. Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. Neurobiology of Learning and Memory, 82(3), 171-177. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005

4. Murty, V. P., Ballard, I. C., Macduffie, K. E., Krebs, R. M., & Adcock, R. A. (2013). Hippocampal networks habituate as novelty accumulates. Learning & Memory, 20(4), 229-235. https://doi.org/10.1101/lm.029728.112

5. Osorio-Gómez, D., Guzman-Ramos, K., & Bermúdez-Rattoni, F. (2018). Neurobiology of neophobia and its attenuation. En Food Neophobia (pp. 111-128). https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101931-3.00006-9

6. Gallo, M. (2018). 2—Taste neophobia over the life span. En S. Reilly (Ed.), Food Neophobia (pp. 25-41). Woodhead Publishing. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101931-3.00002-1

7. Reio, T. G., & Choi, N. (2010). Novelty Seeking in Adulthood: Increases Accompany Decline. The Journal of Genetic Psychology. https://doi.org/10.3200/GNTP.165.2.119-133

8. Pedersen, P. E., & Blass, E. M. (1982). Prenatal and postnatal determinants of the 1st suckling episode in albino rats. Developmental Psychobiology, 15(4), 349-355. https://doi.org/10.1002/dev.420150407

9. Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 24(4), 417-463. https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00014-2

10. Morón, I., & Gallo, M. (2007). Effect of previous taste experiences on taste neophobia in young-adult and aged rats. Physiology & Behavior, 90(2), 308-317. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.09.036

11. Gómez-Chacón, B., Morillas, E., & Gallo, M. (2015). Altered perirhinal cortex activity patterns during taste neophobia and their habituation in aged rats. Behavioural Brain Research, 281, 245-249. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.020

12. Grau-Perales, A. B., Gómez-Chacón, B., & Gallo, M. (2019). Differential activity pattern of c-Fos in the nucleus accumbens between adult and aged rats during flavor recognition memory. Behavioural Brain Research, 371, 111935. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111935

13. Morillas, E., Gomez-Chacon, B., & Gallo, M. (2017). Flavor and object recognition memory impairment induced by excitotoxic lesions of the perirhinal cortex. Neurobiology of Learning and Memory, 144, 230-234. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.08.002

14. Mahoney, J. R., Li, P. C. C., Oh-Park, M., Verghese, J., & Holtzer, R. (2011). Multisensory integration across the senses in young and old adults. Brain Research, 1426, 43-53. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.09.017

15. Antunes, M., & Biala, G. (2012). The novel object recognition memory: Neurobiology, test procedure, and its modifications. Cognitive Processing, 13(2), 93-110. https://doi.org/10.1007/s10339-011-0430-z

16. Cohen, M. A., Horowitz, T. S., & Wolfe, J. M. (2009). Auditory recognition memory is inferior to visual recognition memory. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106(14), 6008-6010. https://doi.org/10.1073/pnas.0811884106

17. Mishkin, M., & Delacour, J. (1975). An analysis of short-term visual memory in the monkey. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 1(4), 326-334. https://doi.org/10.1037/0097-7403.1.4.326

18. Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1985). Medial temporal lesions in monkeys impair memory on a variety of tasks sensitive to human amnesia. Behavioral Neuroscience, 99(1), 22-34. https://doi.org/10.1037/0735-7044.99.1.22

19. Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1986). Memory impairment in monkeys following lesions limited to the hippocampus. Behavioral Neuroscience, 100(2), 155-160. https://doi.org/10.1037/0735-7044.100.2.155

20. Aggleton, J. P. (1985). One-trial object recognition by rats. The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B, 37(4), 279-294. https://doi.org/10.1080/14640748508401171

21. Ennaceur, A., & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. Behavioural Brain Research, 31(1), 47-59. https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90157-X

22. Albasser, M. M., Amin, E., Iordanova, M. D., Brown, M. W., Pearce, J. M., & Aggleton, J. P. (2011). Separate but interacting recognition memory systems for different senses: The role of the rat perirhinal cortex. Learning & Memory, 18(7), 435-443. https://doi.org/10.1101/lm.2132911

23. Winters, B. D., Saksida, L. M., & Bussey, T. J. (2008). Object recognition memory: Neurobiological mechanisms of encoding, consolidation and retrieval. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 32(5), 1055-1070. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.04.004

24. Domjan, M., & Gillan, D. (1976). Role of novelty in the aversion for increasingly concentrated saccharin solutions. Physiology & Behavior, 16(5), 537-542. https://doi.org/10.1016/0031-9384(76)90211-0

25. Bermúdez-Rattoni, F. (2004). Molecular mechanisms of taste-recognition memory. Nature Reviews Neuroscience, 5(3), 209-217. https://doi.org/10.1038/nrn1344

26. Yonelinas, A P. (2001). Components of episodic memory: The contribution of recollection and familiarity. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, 356(1413), 1363-1374. https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0939

27. Chandrashekar, J., Hoon, M., Ryba, N., & Zuker, C. (2006). The receptors and cells for mammalian taste. Nature, 444, 288-294. https://doi.org/10.1038/nature05401

28. Yamamoto, T. (2006). Neural substrates for the processing of cognitive and affective aspects of taste in the brain. Archives of Histology and Cytology, 69(4), 243-255. https://doi.org/10.1679/aohc.69.243

29. Burešová, O., & Bureš, J. (1977). The effect of anesthesia on acquisition and extinction of conditioned taste aversion. Behavioral Biology, 20(1), 41-50. https://doi.org/10.1016/S0091-6773(77)90473-4

30. Naor, C., & Dudai, Y. (1996). Transient impairment of cholinergic function in the rat insular cortex disrupts the encoding of taste in conditioned taste aversion. Behavioural Brain Research, 79(1-2), 61-67. https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00262-6

31. Rosenblum, K., Meiri, N., & Dudai, Y. (1993). Taste memory: The role of protein synthesis in gustatory cortex. Behavioral and Neural Biology, 59(1), 49-56. https://doi.org/10.1016/0163-1047(93)91145-d

32. Rosenblum, K., Schul, R., Meiri, N., Hadari, Y. R., Zick, Y., & Dudai, Y. (1995). Modulation of protein tyrosine phosphorylation in rat insular cortex after conditioned taste aversion training. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 92(4), 1157-1161. https://doi.org/10.1073/pnas.92.4.1157

33. Rosenblum, K., Berman, D. E., Hazvi, S., Lamprecht, R., & Dudai, Y. (1997). NMDA receptor and the tyrosine phosphorylation of its 2B subunit in taste learning in the rat insular cortex. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 17(13), 5129-5135.

34. Gallo, M., Duperón, Má., Molero-Chamizo, A., & Morón, I. (1999). Taste Aversion Learning as a Tool for the Study of Hippocampal and Non-Hippocampal Brain Memory Circuits Regulating Diet Selection. Nutritional Neuroscience, 2, 277-302. https://doi.org/10.1080/1028415X.1999.11747284

35. Lin, J.-Y., & Reilly, S. (2012). Amygdala–gustatory insular cortex connections and taste neophobia. Behavioural Brain Research, 235(2), 182-188. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.040

36. Moraga-Amaro, R., Cortés-Rojas, A., Simon, F., & Stehberg, J. (2014). Role of the insular cortex in taste familiarity. Neurobiology of Learning and Memory, 109, 37-45. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.11.012

37. Grill, H. J., & Norgren, R. (1978). Chronically decerebrate rats demonstrate satiation but not bait shyness. Science (New York, N.Y.), 201(4352), 267-269. https://doi.org/10.1126/science.663655

38. Bielavska, E., & Bures, J. (1994). Universality of parabrachial mediation of conditioned taste aversion. Behavioural Brain Research, 60(1), 35-42. https://doi.org/10.1016/0166-4328(94)90060-4

39. Bures, J., Buresova, O., & Ivanova, S. F. (1991). Brain stem mechanisms of conditioned taste aversion learning in rats. Archives Internationales De Physiologie, De Biochimie Et De Biophysique, 99(5), A131-134.

40. Ivanova, S. F., & Bureš, J. (1990). Conditioned taste aversion is disrupted by prolonged retrograde effects of intracerebral injection of tetrodotoxin in rats. Behavioral Neuroscience,

104(6), 948-954. https://doi.org/10.1037/0735-7044.104.6.948

41. Gallo, M., & Bures, J. (1991). Acquisition of conditioned taste aversion in rats is mediated by ipsilateral interaction of cortical and mesencephalic mechanisms. Neuroscience Letters, 133(2), 187-190. https://doi.org/10.1016/0304-3940(91)90566-C

42. Gutiérrez, R., Rodriguez-Ortiz, C. J., De La Cruz, V., Núñez-Jaramillo, L., & Bermudez-Rattoni, F. (2003). Cholinergic dependence of taste memory formation: Evidence of two distinct processes. Neurobiology of Learning and Memory, 80(3), 323-331. https://doi.org/10.1016/s1074-7427(03)00066-2

43. Houpt, T. A., Philopena, J. M., Wessel, T. C., Joh, T. H., & Smith, G. P. (1994). Increased c-fos expression in nucleus of the solitary tract correlated with conditioned taste aversion to sucrose in rats. Neuroscience Letters, 172(1), 1-5. https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90648-3

44. Grau-Perales, A., Gómez-Chacón, B., Morillas, E., & Gallo, M. (2019). Flavor recognition memory related activity of the posterior piriform cortex in adult and aged rats. Behavioural Brain Research, 360, 196-201. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.12.016

45. Lin, J.-Y., Roman, C., St Andre, J., & Reilly, S. (2009). Taste, olfactory and trigeminal neophobia in rats with forebrain lesions. Brain Research, 1251, 195-203. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.11.040

46. Fitzgerald, R. E., & Burton, M. J. (1983). Neophobia and conditioned taste aversion deficits in the rat produced by undercutting temporal cortex. Physiology & Behavior, 30(2), 203-206. https://doi.org/10.1016/0031-9384(83)90006-9

47. Rolls, E. T., Sanghera, M. K., & Roper-Hall, A. (1979). The latency of activation of neurones in the lateral hypothalamus and substantia innominata during feeding in the monkey. Brain Research, 164(1), 121-135. https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90010-6

48. Rolls, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991), 10(3), 284-294. https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.284

49. Rolls, Edmund T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. Brain and Cognition, 55(1), 11-29. https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00277-X

50. Ramos, J. (2015). Differential contribution of perirhinal cortex and hippocampus to taste neophobia: Effect of neurotoxic lesions. Behavioural brain research, 284. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.02.017

51. Caynas-Rojas, S., Rodríguez-García, G., Delint-Ramírez, I., & Miranda, M. I. (2019). Differential function of medial prefrontal cortex catecholaminergic receptors after long-term sugar consumption. Behavioural Brain Research, 356, 495-503. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.06.009

52. Dela Cruz, J. A. D., Coke, T., & Bodnar, R. J. (2016). Simultaneous Detection of c-Fos Activation from Mesolimbic and Mesocortical Dopamine Reward Sites Following Naive Sugar and Fat Ingestion in Rats. Journal of Visualized Experiments : JoVE, 114. https://doi.org/10.3791/53897

53. Akirav, I., & Maroun, M. (2006). Ventromedial prefrontal cortex is obligatory for consolidation

and reconsolidation of object recognition memory. Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991), 16(12), 1759-1765. https://doi.org/10.1093/cercor/bhj114

54. Robbins, T. W., Weinberger, D., Taylor, J. G., Morris, R. G., Roberts, A. C., Robbins, T. W., & Weiskrantz, L. (1996). Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 351(1346), 1463-1471. https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0131

55. Kesner, R. P., & Churchwell, J. C. (2011). An analysis of rat prefrontal cortex in mediating executive function. Neurobiology of Learning and Memory, 96(3), 417-431. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.07.002

56. Uylings, H., Groenewegen, H., & Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex? Behav Brain Res. Behavioural brain research, 146, 3-17. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028

57. Öngür, D., & Price, J. L. (2000). The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. Cerebral Cortex, 10(3), 206-219. https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.206

58. Paxinos, G., & Watson, C. (1982). The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney : Academic Press. https://trove.nla.gov.au/work/8025602

59. Akhter, F., Haque, T., Sato, F., Kato, T., Ohara, H., Fujio, T., Tsutsumi, K., Uchino, K., Sessle, B. J., & Yoshida, A. (2014). Projections from the dorsal peduncular cortex to the trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and other lower brainstem areas in rats. Neuroscience, 266, 23-37. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.046

60. Roet, M., Pol, S., Schaper, F. L. W. V. J., Hoogland, G., Jahanshahi, A., & Temel, Y. (2019). Severe seizures as a side effect of deep brain stimulation in the dorsal peduncular cortex in a rat model of depression. Epilepsy & Behavior, 92, 269-275. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.007

61. Smith, A., Centanni, S., Ghoshal, S., Winder, D., & Kenny, P. (2019). Identification of the Dorsal Peduncular Area as a Highly Novel Regulator of Opioid Reward. Neuropsychopharmacology, 44(SUPPL 1), 517-518.

62. Gabbott, P. L. A., Warner, T. A., Jays, P. R. L., Salway, P., & Busby, S. J. (2005). Prefrontal cortex in the rat: Projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. Journal of Comparative Neurology, 492(2), 145-177. https://doi.org/10.1002/cne.20738

63. Fisk, G. D., & Wyss, J. M. (2000). Descending projections of infralimbic cortex that mediate stimulation-evoked changes in arterial pressure. Brain Research, 859(1), 83-95. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)01935-1

64. Wise, S. P. (2008). Forward Frontal Fields: Phylogeny and Fundamental Function. Trends in neurosciences, 31(12), 599-608. https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.08.008

65. Ghashghaei, H. T., & Barbas, H. (2002). Pathways for emotion: Interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey. Neuroscience, 115(4), 1261-1279. https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00446-3

66. Miller, E., & Cohen, J. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. Annual review of neuroscience, 24, 167-202. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167

67. L, Kolb. (1990). The Cerebral Cortex of the Rat. Bryan Kolb and Richard C. Tees, Eds. MIT Press, Cambridge, MA, 1990. Xii, 645 pp., illus. Paper, $35. A Bradford Book. Science (New York, N.Y.), 250(4986), 1457. https://doi.org/10.1126/science.250.4986.1457-a

68. Heidbreder, C. A., & Groenewegen, H. J. (2003). The medial prefrontal cortex in the rat: Evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 27(6), 555-579. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.09.003

69. Bimpisidis, Z., Luca, M. A. D., Pisanu, A., & Chiara, G. D. (2013). Lesion of medial prefrontal dopamine terminals abolishes habituation of accumbens shell dopamine responsiveness to taste stimuli. European Journal of Neuroscience, 37(4), 613-622. https://doi.org/10.1111/ejn.12068

70. Malkusz, D. C., Banakos, T., Mohamed, A., Vongwattanakit, T., Malkusz, G., Saeed, S., Martinez, S., Bohn, T., Mahmud, F., Liss, C., Rozvi, A., Touzani, K., Sclafani, A., & Bodnar, R. J. (2012). Dopamine signaling in the medial prefrontal cortex and amygdala is required for the acquisition of fructose-conditioned flavor preferences in rats. Behavioural Brain Research, 233(2), 500-507. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.05.004

71. Mickley, G. A., Hoxha, Z., Bacik, S., Kenmuir, C. L., Wellman, J. A., Biada, J. M., & DiSorbo, A. (2007). Spontaneous recovery of a conditioned taste aversion differentially alters extinction-induced changes in c-Fos protein expression in rat amygdala and neocortex. Brain Research, 1152, 139-157. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.03.050

72. Shehadi, K., & Maroun, M. (2013). Different effects of low frequency stimulation to infralimbic prefrontal cortex on extinction of aversive memories. Brain Research, 1490, 111-116. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.10.026

73. Touzani, K., Bodnar, R. J., & Sclafani, A. (2010). Acquisition of glucose-conditioned flavor preference requires the activation of dopamine D1-like receptors within the medial prefrontal cortex in rats. Neurobiology of Learning and Memory, 94(2), 214-219. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.05.009

74. Uematsu, A., Kitamura, A., Iwatsuki, K., Uneyama, H., & Tsurugizawa, T. (2015). Correlation Between Activation of the Prelimbic Cortex, Basolateral Amygdala, and Agranular Insular Cortex During Taste Memory Formation. Cerebral Cortex, 25(9), 2719-2728. https://doi.org/10.1093/cercor/bhu069

75. Aliani, M., Udenigwe, C. C., Girgih, A. T., Pownall, T. L., Bugera, J. L., & Eskin, M. N. A. (2013). Aroma and Taste Perceptions With Alzheimer Disease and Stroke. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 53(7), 760-769. https://doi.org/10.1080/10408398.2011.559557

76. Gámiz, F., & Gallo, M. (2011). Taste Learning and Memory: A Window on the Study of Brain Aging. Frontiers in Systems Neuroscience, 5. https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00091

77. Henriques, A. S., King, S. C., & Meiselman, H. L. (2009). Consumer segmentation based on food neophobia and its application to product development. Food Quality and Preference, 20(2), 83-91. https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2008.01.003

78. Pliner, P., & Hobden, K. (1992). Development of a scale to measure the trait of food neophobia in humans. Appetite, 19(2), 105-120. https://doi.org/10.1016/0195-6663(92)90014-W

79. Mota, C., Taipa, R., Neves, S., Monteiro-Martins, S., Monteiro, S., Palha, J., Sousa, N., Sousa, J., & Cerqueira, J. (2019). Structural and molecular correlates of cognitive aging in the rat. Scientific Reports, 9. https://doi.org/10.1038/s41598-019-39645-w

80. Gámiz, F., & Gallo, M. (2012). Spontaneous object recognition memory in aged rats: Complexity versus similarity. Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.), 19, 444-448. https://doi.org/10.1101/lm.027003.112

81. Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Shen, D., Kraut, M., & Resnick, S. M. (2009). Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. Neurology, 72(22), 1906-1913. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a82634

82. Rapp, P. R., Stack, E. C., & Gallagher, M. (1999). Morphometric studies of the aged hippocampus: I. Volumetric analysis in behaviorally characterized rats. Journal of Comparative Neurology, 403(4), 459-470. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990125)403:4<459::AID-CNE3>3.0.CO;2-9

83. Dickstein, D. L., Weaver, C. M., Luebke, J. I., & Hof, P. R. (2013). Dendritic spine changes associated with normal aging. Neuroscience, 251, 21. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.09.077

84. Jm, de B., Rj, K., & Hb, U. (1998). Layer-specific dendritic regression of pyramidal cells with ageing in the human prefrontal cortex. The European Journal of Neuroscience, 10(4), 1261-1269. https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00137.x

85. Juraska, J. M., & Lowry, N. C. (2012). Neuroanatomical Changes Associated with Cognitive Aging. En M.-C. Pardon & M. W. Bondi (Eds.), Behavioral Neurobiology of Aging (pp. 137-162). Springer. https://doi.org/10.1007/7854_2011_137

86. Cassidy, B. S., Hedden, T., Yoon, C., & Gutchess, A. H. (2014). Age differences in medial prefrontal activity for subsequent memory of truth value. Frontiers in Psychology, 5. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00087

87. Dumitriu, D., Hao, J., Hara, Y., Kaufmann, J., Janssen, W. G. M., Lou, W., Rapp, P. R., & Morrison, J. H. (2010). Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 30(22), 7507-7515. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6410-09.2010

88. Kaczorowski, C. C., Davis, S. J., & Moyer, J. R. (2012). Aging redistributes medial prefrontal neuronal excitability and impedes extinction of trace fear conditioning. Neurobiology of Aging, 33(8), 1744-1757. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.020

89. Döhler, K. D., & Wuttke, W. (1975). Changes with age in levels of serum gonadotropins, prolactin and gonadal steroids in prepubertal male and female rats. Endocrinology, 97(4), 898-907. https://doi.org/10.1210/endo-97-4-898

90. Clermont, Y., & Perey, B. (1957). Quantitative study of the cell population of the seminiferous tubules in immature rats. American Journal of Anatomy, 100(2), 241-267. https://doi.org/10.1002/aja.1001000205

91. Galef, B. (1977). Mechanisms for the social transmission of food preferences from adult to weanling rats (pp. 123-148).

92. Douglas, L. A., Varlinskaya, E. I., & Spear, L. P. (2003). Novel-object place conditioning in adolescent and adult male and female rats: Effects of social isolation. Physiology & Behavior, 80(2-3), 317-325. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2003.08.003

93. Spear, Linda P., Shalaby, I. A., & Brick, J. (1980). Chronic administration of haloperidol during development: Behavioral and psychopharmacological effects. Psychopharmacology, 70(1), 47-58. https://doi.org/10.1007/BF00432369

94. Stansfield, K. H., & Kirstein, C. L. (2006). Effects of novelty on behavior in the adolescent and adult rat. Developmental Psychobiology, 48(1), 10-15. https://doi.org/10.1002/dev.20127

95. Macrì, S., Adriani, W., Chiarotti, F., & Laviola, G. (2002). Risk taking during exploration of a plus-maze is greater in adolescent than in juvenile or adult mice. Animal Behaviour, 64(4), 541-546. https://doi.org/10.1006/anbe.2002.4004

96. Klebaur, J. E., Bevins, R. A., Segar, T. M., & Bardo, M. T. (2001). Individual differences in behavioral responses to novelty and amphetamine self-administration in male and female rats. Behavioural Pharmacology, 12(4), 267-275. https://doi.org/10.1097/00008877-200107000-00005

97. Lynn, D. A., & Brown, G. R. (2010). The ontogeny of anxiety-like behavior in rats from adolescence to adulthood. Developmental Psychobiology, 52(8), 731-739. https://doi.org/10.1002/dev.20468

98. Lundberg, S., Hogman, C., & Roman, E. (2019). Adolescent Exploratory Strategies and Behavioral Types in the Multivariate Concentric Square Field (TM) Test. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 13, 41. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00041

99. LeDoux, J. E. (2000). Emotion Circuits in the Brain. Annual Review of Neuroscience, 23(1), 155-184. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155

100. Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2003). Role of the Amygdala in Decision-Making. Annals of the New York Academy of Sciences, 985(1), 356-369. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07094.x

101. Schoenbaum, G., & Setlow, B. (2003). Lesions of Nucleus Accumbens Disrupt Learning about Aversive Outcomes. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 23, 9833-9841. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-30-09833.2003

102. Oliva, A. (2007). Desarrollo cerebral y asunción de riesgos durante la adolescencia. Apuntes de Psicología, ISSN 0213-3334, Vol. 25, No. 3, 2007, pags. 239-254.

103. Galvan, A., Hare, T. A., Parra, C. E., Penn, J., Voss, H., Glover, G., & Casey, B. J. (2006). Earlier Development of the Accumbens Relative to Orbitofrontal Cortex Might Underlie Risk-Taking Behavior in Adolescents. Journal of Neuroscience, 26(25), 6885-6892. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1062-06.2006

104. Kellogg, C. K., Awatramani, G. B., & Piekut, D. T. (1998). Adolescent development alters stressor-induced Fos immunoreactivity in rat brain. Neuroscience, 83(3), 681-689. https://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00408-9

105. Kang, S., Cox, C. L., & Gulley, J. M. (2018). High frequency stimulation-induced plasticity in the prelimbic cortex of rats emerges during adolescent development and is associated with an

increase in dopamine receptor function. Neuropharmacology, 141, 158. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.08.037

106. Kelley, A. E. (2004). Memory and Addiction: Shared Neural Circuitry and Molecular Mechanisms. Neuron, 44(1), 161-179. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.016

107. Selleck, R., Zhang, W., Samberg, H., Padival, M., & Rosenkranz, J. (2018). Limited prefrontal cortical regulation over the basolateral amygdala in adolescent rats. Scientific Reports, 8. https://doi.org/10.1038/s41598-018-35649-0

108. Giedd, J. N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. Annals of the New York Academy of Sciences, 1021, 77-85. https://doi.org/10.1196/annals.1308.009

109. Wu, L., Zhang, L., Shao, J., Qin, Y., Yang, R., & Zhao, Z. (2008). Effect of perinatal iron deficiency on myelination and associated behaviors in rat pups. Behavioural Brain Research, 188(2), 263-270. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.11.003

110. Toki, S., Morinobu, S., Imanaka, A., Yamamoto, S., Yamawaki, S., & Honma, K. (2007). Importance of early lighting conditions in maternal care by dam as well as anxiety and memory later in life of offspring. The European Journal of Neuroscience, 25(3), 815-829. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05288.x

111. Reger, M. L., Hovda, D. A., & Giza, C. C. (2009). Ontogeny of Rat Recognition Memory Measured by the Novel Object Recognition Task. Developmental Psychobiology, 51(8), 672-678. https://doi.org/10.1002/dev.20402

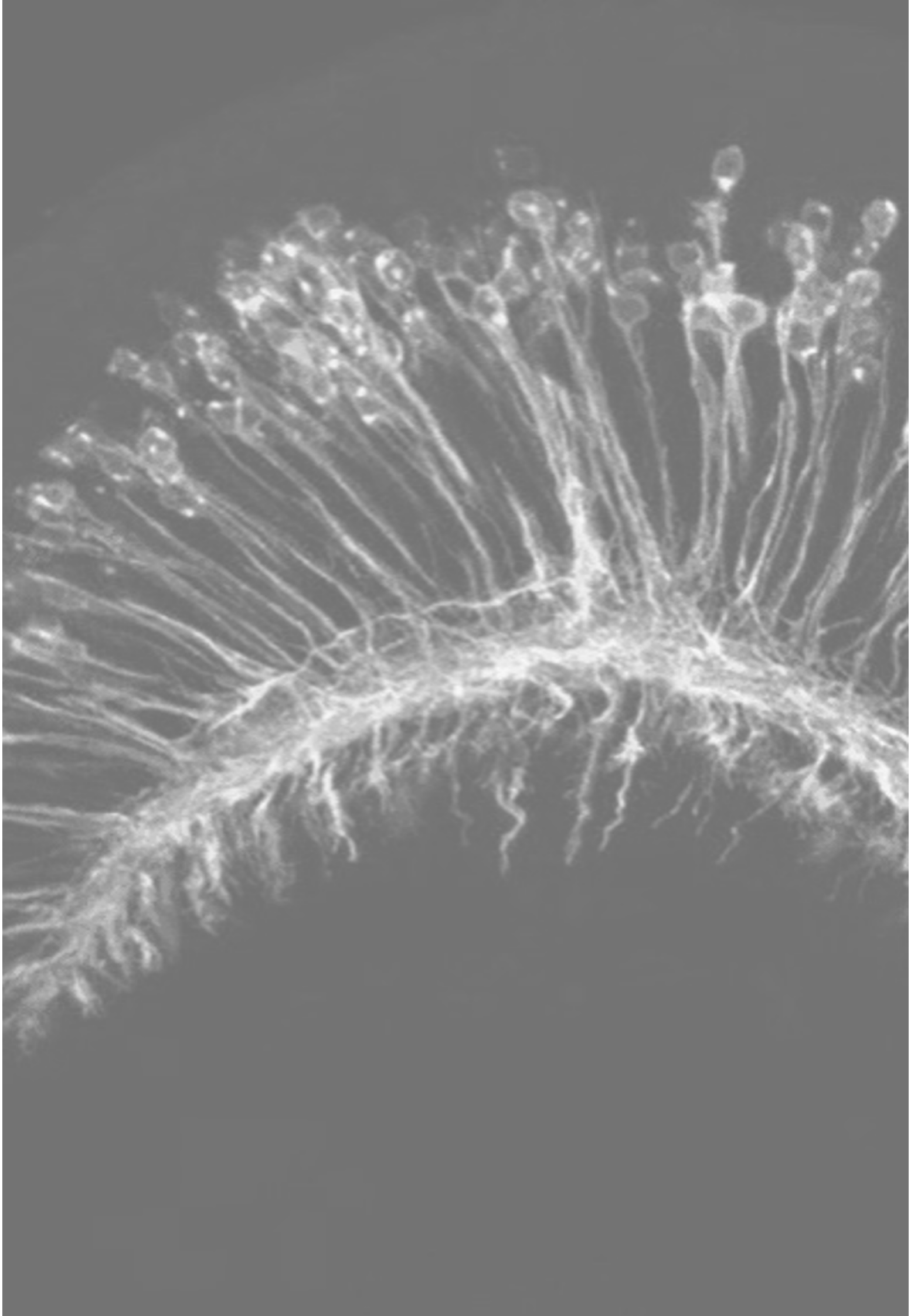
112. Darmani, N. A., Shaddy, J., & Gerdes, C. F. (1996). Differential ontogenesis of three DOI-induced behaviors in mice. Physiology & Behavior, 60(6), 1495-1500. https://doi.org/10.1016/S0031-9384(96)00323-X

113. Manrique, T., Gámiz, F., Morón, I., Ballesteros, M. A., & Gallo, M. (2009). Peculiar modulation of taste aversion learning by the time of day in developing rats. Developmental Psychobiology, 51(2), 147-157. https://doi.org/10.1002/dev.20354

114. Kehoe, P., & Blass, E. M. (1986). Conditioned aversions and their memories in 5-day-old rats during suckling. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 12(1), 40-47. https://doi.org/10.1037/0097-7403.12.1.40

115. Friemel, C. M., Spanagel, R., & Schneider, M. (2010). Reward sensitivity for a palatable food reward peaks during pubertal developmental in rats. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 4, 39. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00039

116. Wilmouth, C. E., & Spear, L. P. (2009). Hedonic sensitivity in adolescent and adult rats: Taste reactivity and voluntary sucrose consumption. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 92(4), 566-573. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.02.009



Capítulo 3

Aproximaciones terapéuticas innovadoras en la esclerosis múltiple.

Sarrou Y, Rodríguez-Ferrer JM.

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa y desmielinizante que afecta al sistema nervioso central en la que, a pesar de la variabilidad clínica, la mayoría de los pacientes suele evolucionar a un estado de disfunción neurológica progresiva de mal pronóstico. En la etiopatogenia de la EM están implicados múltiples factores y mediadores, haciendo de la EM una enfermedad compleja sin un tratamiento curativo, disponiendo actualmente de una amplia gama de tratamientos modificadores de enfermedad con dianas terapéuticas variables pero con escasa eficacia a larga plazo. El *objetivo* del presente trabajo ha sido llevar a cabo una revisión bibliográfica en las principales bases de datos sobre las opciones terapéuticas actuales y futuras de la EM. Los *resultados* muestran 4 tipos de terapias: farmacológica, con células madre, remielinizante y génica. La terapia farmacológica es la más usada para modificar el curso de enfermedad, y dentro de ella, encontramos los agentes inmunomoduladores, como el IFNβ, el fingolimod y el glatiramer acetato, y la terapia biológica, con agentes que actúan sobre mediadores específicos de la patogenia, destacando como prometedores al ofatumumab, al ublituximab y al ocrelizumab, siendo este último el primer fármaco aprobado para las formas progresivas. En la terapia con células madre, destaca el uso de células madre hematopoyéticas y células madre mesenquimales, teniendo estas un gran potencial, pues cumplen una acción inmunomoduladora, neuroprotectora y neuroregenerativa. En la terapia remielinizante, se han encontrado mediadores y vías claves en el proceso de desmielinización/remielinización, como el Lingo-1, y se están estudiando fármacos que actúen sobre estas vías como el opacinumab. La terapia génica intenta actuar

sobre la epigenética con el fin de modificar determinados procesos alterados en la EM, con resultados prometedores en ensayos preclínicos. En *conclusión*, la EM es una enfermedad con gran impacto en la vida de los pacientes afectados que ha de ser abordada de manera multidisciplinar e individualizada para cada uno de ellos.

Palabras clave: esclerosis múltiple, nuevas terapias en EM, células madre, remielinización, epigenética

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) de etiología desconocida y con una gran multifactoriedad en su patogenia. La EM se caracteriza por síntomas asociados a la desmielinización focal o multifocal del SNC. En su inicio predominan las alteraciones en la sensibilidad somestésica en forma de parestesias (45%), con sensación de acorchamiento de uno o más miembros debido a afectación del haz espinotalámico y sensación de banda constrictiva por afectación del cordón posterior; alteraciones motoras (40%), como debilidad y pérdida de fuerza en uno o más miembros y alteraciones troncoencefálicas (25%), como disartria y disfagia. En fases más avanzadas predominan los síntomas motores, seguidos por los sensitivos, y aparecen síntomas cerebelosos y disminuyen los troncoencefálicas. Asimismo, en esta fase de la enfermedad es frecuente la aparición de neuritis óptica y de alteraciones cognitivas que afectan la memoria y el razonamiento conceptual (1).

La prevalencia de la EM varía en función de la zona geográfica, de modo que encontramos una elevada prevalencia en Europa y en EEUU, con alrededor de 100 casos/100.000 habitantes, a diferencia de lo que ocurre en el este asiático y en África subsahariana, donde encontramos una prevalencia de 2 casos/100.000 habitantes (2). Esta diferencia de la prevalencia en función de la zona geográfica se ha relacionado con diversos factores ambientales que, actuando sobre una base genética predeterminada, favorecen el desarrollo de la enfermedad. Así, se ha demostrado una mayor incidencia de EM en sujetos que viven en latitudes altas y

con deficiencia de vitamina D, en personas que han padecido infección sintomática por el virus de Epstein-Barr, y en fumadores (3-8).

La EM es una enfermedad que, además de su clínica variada, muestra diferencias en la presentación de los síntomas y en la evolución de la enfermedad (9-11). La EM se puede clasificar en tres tipos principales:

La EM remitente-recurrente (EMRR). Representa la forma más frecuente de presentación de EM, afectando al 85-90 % de los pacientes. Esta forma de presentación se caracteriza por desarrollarse bajo la forma de brotes agudos con clínica neurológica más o menos reversible, dejando cada vez más secuelas funcionales. La EM secundariamente progresiva (EMPS). Entre un 25-50% de pacientes con EMRR desarrollan esta forma clínica, que se caracteriza por un deterioro gradual del individuo, generalmente en mesetas y con brotes en un menor espacio de tiempo y que ocurre a partir de los 10-20 años del inicio de los síntomas. Suele ser un diagnostico retrospectivo. Y la EM primariamente progresiva (EMPP). Entre un 10-15% de pacientes inicia la clínica bajo esta forma clínica, que se caracteriza por aparecer a mayor edad, afectar generalmente más a hombres, lo que hace que sea igualmente de frecuente en hombres y mujeres. Se caracteriza por presentar un deterioro gradual y progresivo desde el inicio de la clínica, con mayor o menor número de recaídas**.** Los pacientes suelen iniciar la clínica con un síndrome medular con paraparesia espástica y sin un nivel sensitivo claro.

La EM, al igual que la mayoría de procesos autoinmunes, es más frecuente en el sexo femenino. Además , últimamente se está detectando un aumento en la incidencia de EM y mas a favor del sexo femenino, lo que parece está ligado a un factor hormonal y no sólo a un factor intrínseco ligado al cromosoma X (12-13).

Desde el punto de vista genético, la mayor asociación que se observa con la enfermedad está en relación con los tipos de HLA. Así, se ha asociado desde siempre la relación entre el HLA-DR2 (HLA-DRB1*15) y el desarrollo de EM en el norte de Europa (14-15), aunque últimamente se han detectado nuevos haplotipos relacionados con la enfermedad en mayor o menor magnitud y con efecto variante en cuanto al desarrollo de enfermedad (2). Además, se llevó a cabo un estudio de asociación del genoma completo con el fin de detectar alelos potencialmente

asociados con el riesgo de desarrollar EM, por lo que se utilizó la tecnología de *DNA microarrays,* lo que permitió examinar una gran parte de variaciones comunes en el genoma humano, detectando así un conjunto de polimorfismos ,entre los que se encuentran algunos de genes que codifican las cadenas de IL2Rα e IL7Rα, respaldando así la idea de que los polimorfismos en genes relacionados con la respuesta inmune juegan un papel importante en la patogenia de la EM (16).

- **PATOGENIA**

La EM se define como una enfermedad que cursa con inflamación crónica, desmielinización y daño axonal de etiología multifactorial, en la que, además del terreno genético favorable y la implicación ambiental, la patogenia incluye un fuerte componente inmune responsable tanto del inicio, como del mantenimiento y el progreso de la enfermedad. Así, las principales células del sistema inmune implicadas son elementos de la inmunidad innata y adaptativa, entre las que encontramos T CD8+, las células T CD4+ Th1, Th17, macrófagos, así como células B y células plasmáticas, aunque estas últimas en niveles mucho inferiores, conduciendo todo esto a un ataque autoinmune frente a las proteínas constituyentes de las placas de mielina, que se comportan como autoantígenos, como son: la proteína básica de mielina (MBP), la proteína proteolipídica y la glicoproteína oligodendrocítica de mielina (ver fig.1). Esto conlleva a lesiones perivenulares inflamatorias que producen el sello distintivo de la EM, las placas desmielinizantes (17-20).

Así, cronológicamente, se propone que la EM se inicia con una activación de las células inmunes propias del SNC, la microglia (21), de manera que se produce una liberación de citoquinas, quimioquinas, así como una regulación al alta del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) 1 y 2, provocando así la migración por la barrera hematoencefalica (BHE) del resto de células inmunes implicadas, infiltrándose en el SNC y liberando citoquinas, óxido nítrico y metaloproteinasas (MMPs), provocando así la destrucción de la placa de mielina (22-23). A gran escala, la EM se desarrolla en 2 etapas fundamentales, de manera que al principio se produce un daño de las placas de mielina a nivel del SNC, lo que posteriormente

conduce a una inflamación crónica que acaba destruyendo la BHE, permitiendo así la entrada de las células inflamatorias ya citadas.

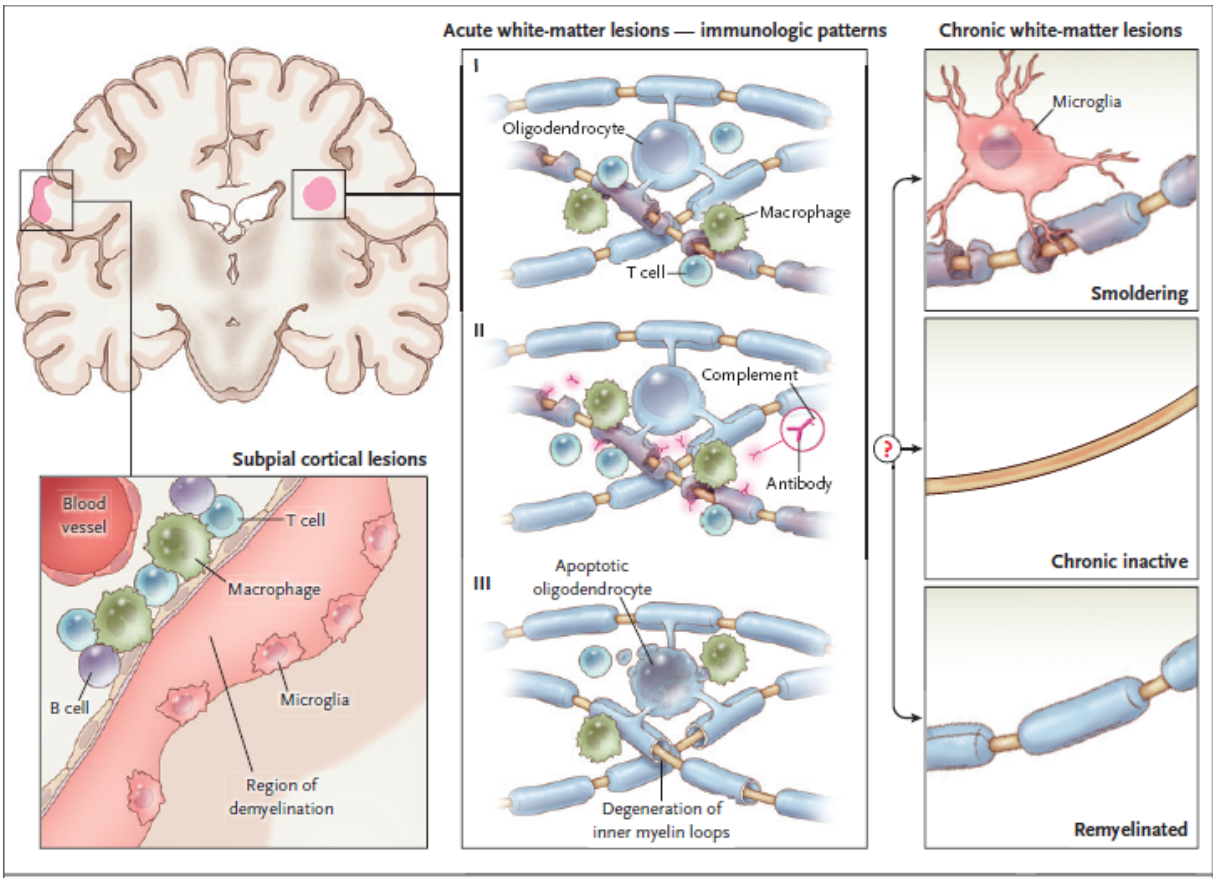


Figura 1. Diferentes patrones lesivos en EM (18).

Por otro lado, múltiples estudios han demostrado que la desmielinización axonal no puede explicar por sí sola el espectro clínico desarrollado en la EM. Así, estudios de imagen con resonancia magnética (RM) en cerebros *post mortem* han llegado a la conclusión que el daño axonal representa el evento primario que conduce a la aparición del espectro clínico asociado a la EM (25-26). En relación al daño axonal nombrado, las principales células inflamatorias implicadas son los linfocitos CD8+ y su reconocimiento del MHC de clase 1, de manera que tienen una correlación directa con el acúmulo de proteína precursora de amiloide, que representa en sí un marcador del daño axonal agudo; asimismo, cabe nombrar en la patogenia de este proceso a la perforina, que es el principal mediador liberado por los CD8+ provocando el daño axonal (27-29).

La transmigración de células autorreactivas desde la periferia al SNC a través de la barrera hematoencefalica se produce gracias a la interacción del VLA-4 presente en la superficie de linfocitos T con el VCAM (molécula de adhesión celular vascular) presente en el endotelio vascular (30), interviniendo en la eficacia de este proceso gran cantidad de mediadores liberados por las células inflamatorias. Una vez a nivel del SNC, las células T autorreactivas interactúan con los autoantígenos por medio del MHC expresado por células presentadoras de antígenos locales. De esta forma, basándose en estudios en animales, donde se simula la EM con encefalitis autoinmune experimental (EAE), se mantiene que la acción de los CD4+ Th1, y su liberación de TNF, IL2 e IFNγ resultan clave en la patogenia inflamatoria de la enfermedad, al igual que los linfocitos T CD4+ Th17, que liberan IL17 (31). Por otro lado, los linfocitos CD8+ parecen implicados en la lesión directa axonal por su acción directa sobre axones y oligodendrocitos (32-33).

- **DIAGNÓSTICO**

Actualmente, el diagnóstico se basa en la combinación de la clínica desarrollada con técnicas de neuroimagen, fundamentalmente la resonancia magnética, así como el análisis del líquido cefalorraquídeo y estudios de potenciales evocados.

La resonancia magnética (RM) sirve para detectar lesiones desmielinizantes, observando de esta forma lesiones hipercaptantes en secuencias T2 en el 95% de los casos junto con captación de gadolinio en RM con contraste en secuencias T1. Asimismo, la RM es fundamental para establecer los criterios de diseminación temporal (DIT) y espacial (DIS). La DIT se demuestra por la aparición de una nueva lesión hipercaptante en T2 o captante de gadolinio en T1, con respecto a una resonancia magnética basal, independientemente del tiempo en el que se realizó la resonancia magnética basal; así como la presencia simultánea de lesiones asintomáticas híper e hipocaptantes de gadolinio**.** Por otro lado, la DIS se caracteriza por la presencia de 1 o más lesiones hipercaptante en T2 que afecten al menos a 2 de las siguientes 4 zonas del SNC: yuxtacortical, periventricular, infratentorial y médula espinal. El realce de gadolinio en T1 no es necesario para establecer una DIS (9).

El análisis del líquido cefalorraquídeo representa una de las pruebas útiles para afianzar más el diagnostico de EM, informando sobre el estado inflamatorio del SNC y de la situación de la barrera hematoencefálica. El líquido cefalorraquídeo de un paciente con EM suele presentar una ligera pleocitosis que no supera generalmente las 50 cél/mm^3, principalmente linfocitos T, así como suele presentarse como una hiperproteinorraquia inferior a 110mg/dl. No obstante, lo más específico es la presencia de un índice de IgG elevado *($[IgG_{LCR}/IgG_{Suero}]/[albúmina_{LCR}/albúmina_{Suero}]$*, generalmente entre 0.7 y 4, así como la presencia de 2 o más bandas oligoclonales (BOG) de IgG en líquido cefalorraquídeo y no en suero, que suele estar presente en alrededor el 90 % de los casos. Últimamente, se están realizando estudios para detectar nuevos marcadores pronósticos, como las BOG de IgM, que parece que se asocia a un peor pronóstico para el paciente (34-37).

Los potenciales evocados determinan el correcto funcionamiento o afectación de las vías nerviosas, aunque no hayan dado clínica todavía. Entre ellos, únicamente los potenciales visuales han demostrado su utilidad para el diagnóstico de EM, encontrando así una disminución de su amplitud y un aumento de la latencia, manteniendo su morfología habitual (36).

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA EM

En este apartado de la revisión llevada a cabo, se abordarán fundamentalmente las terapias y los fármacos modificadores del curso de enfermedad, que representan un apartado de continuo éxito en la historia de la enfermedad.

- **AGENTES INMUNOMODULADORES**

Tal y como se ha expuesto, la EM se define como una enfermedad inmunomediada en la que la inflamación crónica juega un papel fundamental en su patogenia. Por esta razón, uno de los primeros fármacos modificadores de enfermedad que se aprobó para el tratamiento de EM fue el IFN-β en 1993, que se presenta como un fármaco de eficacia baja/moderada, pero que presenta muy

buena tolerancia para los pacientes, por lo que se utiliza fundamentalmente en EM remitente-recurrente (EMRR), disminuyendo las recaídas en un 30%, con menor eficacia en EM secundariamente progresiva (EMSP) (38,46). Su mecanismo de acción no está del todo bien conocido, pero se mantiene que actúa promoviendo la acción de las células T reguladores y la síntesis de citoquinas por parte de células Th2 (IL4,IL5, etc.), a la vez que actúa disminuyendo la síntesis de citoquinas proinflamatorias, la expresión del MHC 1 y con ello la presentación de antígenos, la reactividad de células CD4+ a la proteína básica de la mielina, así como la estabilización de la barrera hematoencefálica mediante la inhibición de las MMPs, disminuyendo con ello el paso de células T al SNC (39-43). Además, estudios recientes han dado a conocer que el IFN-β actúa destruyendo a las células B memoria induciendo su apoptosis mediante el mecanismo FAS-FASL, siendo este un efecto importante en la patogenia pues se mantiene que una de las razones por las que no se consigue una remisión total es por la persistencia de de células B memoria (44), así como parece ejercer una acción neuroprotectora (45). La evidencia de la eficacia del IFN-β en EM fue demostrada a lo largo de estos años por múltiples ensayos de fase III, que demostraron como el IFN-β disminuía las recaídas (30%), y probablemente su severidad, así como retardaba la progresión de la enfermedad (46-48).

Por otro lado, encontramos el **glatiramer acetato (GA)**, que fue desarrollado por Sela y colaboradores y aprobado para su uso en 1996. En cuanto a su efecto inmunomulador en la patogenia de EM, se sostiene que el GA actúa ocupando los MHC II y probablemente MHC I, compitiendo con la unión de otros antígenos; actúa uniéndose al receptor de células T específicas de múltiples antígenos mielínicos, de manera que estas células se vuelven anérgicas y pueden cambiar sus propiedades, como, por ejemplo, su potencial migratorio; induce un cambio de células Th1 a células Th2, de manera que al entrar en contacto con productos de mielina actúan liberando citoquinas antiinflamatorias, y la acción proinflamatoria se ve reducida por un efecto supresor, y finalmente, también estimula la síntesis de factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (49-54). Además, al igual que el IFN-β, el GA es un fármaco considerado de eficacia baja/moderada, y múltiples ensayos demostraron que inducía una disminución de recaídas en EMRR de un 30%, pero en comparación con el anterior, se observa una

disminución poco significativa en el progreso de la enfermedad, o sea, que cuando existe una carga lesional determinada por RM, se ve una mayor limitación en el progreso de enfermedad con el IFN-β que con GA (55-58).

Otro de los agentes inmunomoduladores reciente aprobado para su uso en EM es el **dimetilfumarato (DMF)**, que actúa disminuyendo la migración de células infamatorias a través de la barrera hematoencefálica, y activando el factor nuclear eritroide (Nrf2), llevando a cabo una acción neuroprotectora gracias a su acción antioxidativa incrementando los niveles de glutatión y disminuyendo la secreción de citoquinas proinflamatorias (59-60). Además, se ha observado últimamente que en su acción inmunomoduladora también interviene la activación de la vía HCA2/GPR109A, provocando una regulación a la baja del sistema inmune, disminuyendo con ello la secreción de componentes inflamatorios (61). También actúa sobre la inhibición del Nf-kB y sobre las células *natural killer* (NK). El DMF es considerado un fármaco de eficacia moderada, con una disminución de las recaídas en alrededor un 50%, aunque su acción en evitar la progresión de la enfermedad resulta ser poco significativa, a pesar de generar una gran disminución en la actividad en la resonancia magnética (62-64). Actualmente, se está llevando a cabo en ensayo clínico (FUMAPMS) para valorar la eficacia del DMF en EMPP (65).

Otro fármaco es el **fingolimod** que actúa como un modulador del receptor esfingosina-1-fosfato (S1P) tipo 1, de tal forma que actúa como un súper agonista del receptor uniéndose al mismo y provocando su internalización y su degradación, disminuyendo así la entrada de linfocitos T reactivos al SNC, manteniéndose localizados en los nódulos linfáticos, pues la señal mediada por el S1P es necesaria para estimular la salida de una determinada población de linfocitos T, los que expresan el receptor de quimioquinas 7 (CCR7), mientras que la otra población de linfocitos no se ve afectada, por lo que produce un cambio en la población linfocitaria a nivel periférico (66-67). Además, estudios recientes demuestran que, además de su acción sobre el receptor S1P tipo 1, también actúa sobre otros receptores S1P, tipos 3, 4 y 5, en menor medida, modulando así a largo plazo múltiples efectos en el sistema inmune innato, asociado también a una disminución en el cociente Th1/Th17 y un aumento de la población antiinflamatoria Th2 (68-69). De esta forma, el fingolimod fue aprobado por la FDA en 2010, convirtiéndose así en el

primer fármaco oral para la EMRR, considerándose un fármaco de eficacia moderada, observándose así en los ensayos FREEDOMS1 y FREEDOMS2 una disminución en el porcentaje de recaídas de alrededor un 55% y una disminución en la actividad en resonancia magnética de un 75%, con un porcentaje no significativo en la detención de la progresión (70-71).

Otro de los fármacos por vía oral utilizados en el tratamiento de la EMRR es la **teriflunomida**, aprobado por la FDA en 2012, cuyo mecanismo de acción principal consiste en la inhibición de la dihidroorotato-deshidrogenasa, que es una enzima mitocondrial fundamental en la síntesis de *novo* de pirimidinas, y altamente expresada por los linfocitos proliferativos, de tal forma que se observa una disminución de los linfocitos activados a nivel periférico, impidiendo de esta forma su paso por la barrera hematoencefálica y su acceso al SNC. El resto de poblaciones no se ven afectadas. Además, la teriflunomida actúa disminuyendo la síntesis de citoquinas proinflamatorias y aumenta la liberación de las antiinflamatorias (72-73). LA teriflunomida se considera un fármaco de eficacia moderada en el tratamiento de EMRR, con una disminución de recaídas de 37-32% y una disminución en la progresión de enfermedad entre 30-33% (74-75).

- **TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES**

Esta sección, la comenzamos con el **Natalizumab**, que es un anticuerpo IgG4 humanizado dirigido frente a la integrina α4, que es una integrina situada en la membrana de múltiples células inflamatorias, interactuando de esta forma con el VCAM-1, o molécula de adhesión celular vascular endotelial, y permitiendo su adhesión y migración transendotelial. Así, al bloquear esta integrina, disminuye el número de linfocitos activados, fundamentalmente CD4+, dentro del SNC, pues se impide su paso por la barrera hematoencefálica (76). La primera aprobación del natalizumab fue dada en 2004 por la FDA, considerando al natalizumab como un fármaco de eficacia elevada en el tratamiento de EMRR. No obstante, fue rápidamente eliminado del mercado debido a que surgieron 3 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociados al mismo, que es una enfermedad provocada por el virus JC, aunque posteriormente fue reintroducido al

mercado por la misma agencia con el argumento de que los beneficios asociados superaban los riesgos asociados si seguían determinadas pautas, como puede ser el cambio a otros fármacos tras 24 meses de tratamiento, la estratificación adecuada del riesgo de infección según una serie de criterios clínicos y serológicos, requiriéndose estudios a gran escala para verificar adecuadamente su perfil de seguridad. Actualmente, más de 600 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociados al natalizumab han sido reportados (77-79). Así, de acuerdo con el ensayo clínico AFFIRM, el natalizumab actúa reduciendo las recaídas en un 68%, disminuyendo la progresión de enfermedad en un 54% y la actividad en la resonancia magnética en un 83% (80).

Por otro lado, disponemos actualmente de los anticuerpos anti CD20, que es un marcador que forma parte de los linfocitos B, que, como expusimos anteriormente, juegan un papel fundamental en la patogenia de la EM. Últimamente, también se ha visto que las células T expresan este marcador (*CD3+*CD20^{dim}*), que, a pesar de desconocer todavía el papel específico que juegan en la patogenia de la EM, presuponiendo una acción proinflamatoria, se deduce que su bloqueo por parte de estos fármacos también influye en la mejoría del curso de enfermedad.

Entre estos, destaca el **rituximab**, que es un anticuerpo quimérico usado extensamente en múltiples enfermedades, fundamentalmente procesos hematológicos malignos y en enfermedades autoinmunes, siendo así considerado, junto con los siguientes, un fármaco de eficacia elevada en la EMRR, con una disminución de las recaídas de un 40% y una disminución de la actividad en la resonancia magnética de un 91% (81-83).

Otro de los antiCD20 es el **ofatumumab**, que es el primer anticuerpo IgG1 totalmente humano utilizado en EM. Recientemente, estudios de cristalografía de rayos X han demostrado que los antiCD20 se unen a epítopos diferentes en su diana, lo que parece condicionar una serie de modificaciones en cuanto la eficacia y el efecto clínico del fármaco (84),de manera que para el ofatumumab parece ser que conlleva a una mayor depleción de células B mediante citotoxicidad dependiente del complemento y de anticuerpos, lo que determinó que, en un ensayo en fase II, en el que se administraba por vía IV, se observase una disminución de la actividad en la resonancia magnética de más del 90%, siendo muy bien tolerado, con presencia

de reacciones cutáneas en la zona de inyección 85. No obstante, en otro estudio de fase II realizado (MIRROR), en el que se administraba el fármaco por vía subcutánea, se obtuvo una disminución en actividad en resonancia magnética en un 65% si se tenían en cuenta todas las dosis usadas en los distintos grupos del estudio desde el inicio del estudio hasta la semana 12, mientras que un análisis *post HOC* se estimó una reducción mayor del 90% de la actividad entre las semanas 4-12 para cada dosis >30mg (86), resultando interesante en este estudio que incluso las dosis que no llegaban a provocar una depleción completa de las células B circulantes lograban efectos terapéuticos considerables. Recientemente, se han llevado a cabo dos ensayos de fase III (ASCLEPIOS I y II) en los que se comparaba la administración subcutánea de ofatumumab con teriflunomida, observando así una reducción en la actividad en resonancia magnética de un 97% y de un 93% en el primer y segundo estudio, respectivamente. Además, se observó una reducción en la progresión de enfermedad de un 34%, siendo bien tolerado con reacciones en la zona de inyección como el efecto indeseable más común (87). Se estima que el ofatumumab sea aprobado para el tratamiento de la EMRR en 2020.

Añadido a los anteriores, encontramos el **ocrelizumab**, que es un anticuerpo IgG humanizado que actúa uniéndose en el mismo locus que el rituximab en la molécula CD20 (*large loop*), y actúa provocando una depleción de células B por citotoxicidad dependiente del complemento, aunque su mecanismo fundamental es la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. En dos ensayos en fase III (OPERA I y II), en los que se comparaba durante 96 semanas la administración de ocrelizumab con la de IFN-β en pacientes con EMRR, se obtuvo una disminución de en la actividad en resonancia magnética en T1 de un 94 y 95%, respectivamente, así como una disminución en las recaídas en un 46 y 47%. También se obtuvo una disminución en la progresión de enfermedad y no se detectaron efectos adversos mayores (88). Asimismo, se llevó a cabo otro ensayo en fase III en el que evaluaba el efecto del ocrelizumab en pacientes con EMPP, obteniendo resultados gratificantes, de manera que se obtuvo una reducción del 3.4% en actividad de resonancia magnética en T2 en el grupo del ocrelizumab y un incremento del 7.4% en el grupo placebo, así como se obtuvo una disminución en la progresión de enfermedad a los 3 meses del 24% comparado con el grupo placebo. No hubo diferencias significativas en la aparición de efectos adversos, siendo las reacciones cutáneas lo más común, pero en el grupo

del ocrelizumab se detectaron procesos malignos asociados, como cáncer de mama, aunque se requieren estudios a largo plazo para evaluar correctamente este riesgo (89). Teniendo esto en cuenta, la FDA aprobó el ocrelizumab como tratamiento para la EMRR, así como lo aprobó como el primer fármaco indicado para la EMPP.

Para finalizar con los antiCD20, recientemente se está usando el **ublituximab**, que es un anticuerpo quimérico en el que se están realizando ensayos en fase III con resultados esperados en 2021, pero que dio resultados positivos en ensayos en fase II previos, en el que se observó un 100% de disminución de actividad en la resonancia magnética en T1 y un 10% en T2, con una tasa de recaídas del 0.07 y ausencia de efectos adversos severos (90-92). En la figura 4 se observan los epítopos de unión de los antiCD20.

Otro de los anticuerpos utilizados es el **alemtuzumab**, que en un IgG1 humanizado que actúa bloqueando la molécula CD52, expresándose fundamentalmente en linfocitos B y T, y en menor medida, en monocitos, macrófagos y eosinófilos, siendo importante el dato de que esta molécula no se expresa en las células madre hematológicas. La CD52 parece estar implicada en la migración de células T, así como coestimuladora de linfocitos CD4+, aunque se requieren estudios más exhaustivos para determinar adecuadamente su mecanismo de acción (93). El alemtuzumab, de acuerdo con los ensayos en fase III realizados, provoca una disminución de recaídas entre un 55-48%. No obstante, se detectó que alrededor del 30% de los pacientes desarrollaban enfermedades autoinmunes secundarias tras el tratamiento, fundamentalmente afectación tiroidea, síndrome de Goodpasture, trombocitopenia, etc (58-94). Un estudio de seguimiento del anterior durante 5 años proporcionó una evidencia de clase 3 acerca de la eficacia y la disminución de atrofia cerebral a lo largo de 5 años (95). Fue aprobada por la FDA en 2014, pero dados sus efectos adversos, únicamente se usa cuando fallan dos o más tratamientos previos menos nocivos.

Finalmente, para acabar con las terapias biológicas, cabe nombrar al **daclizumab**, que es un anticuerpo humanizado dirigido a la molécula CD25, subunidad α del IL-2R, de tal forma que al bloquearlo actúa evitando la proliferación de los linfocitos T efectores autorreactivos. No obstante, se ha visto que este efecto por sí solo genera una depleción escasa de esta población, por lo que buscando

alternativas se ha visto que se produjo un aumento de células NK CD56+ con gran actividad citotóxica, destruyendo así a las células T autorreactivas por apoptosis gracias a la acción de granzima K liberada por las mismas, así como una reducción de células inductoras linfoides que parece que cumplen un papel en la patogenia de la EM, pues favorecen la creación de folículos linfoides ectópicos intrameníngeos, añadiendo como otro de los efectos provocados por el bloqueo del CD25 la disminución de células T reguladoras, CD4+, CD25+ y FoxP3+, en un 40% ,lo que hizo pensar que la disminución de estas células fundamentales en la tolerancia y regulación del sistema inmune favorecía la aparición de procesos autoinmunes asociados al tratamiento con daclizumab (96). En un ensayo en fase 3 realizado, en el que se comparaba la administración subcutánea de daclizumab con la administración de IFN-β1a en grupo control, se observó una disminución del 45% de las recaídas en comparación con el otro grupo, asociada a una disminución en la actividad en la resonancia magnética del 54%, sin observar ningún efecto significativo en la reducción de la progresión de enfermedad (97). A pesar de que los estudios de extensión realizados se inclinaron mas por un perfil de seguridad con escasos efectos adversos y por una eficacia mostrada mantenida a lo largo de unos años (98-99), la aparición de ciertos eventos adversos mayores, fundamentalmente autoinmunes, como son la aparición de hepatitis autoinmune fulminante y de encefalitis, así como otros procesos, como sarcoidosis sistémica, hizo que el daclizumab, aprobado por la FDA en 2016, sea puesto en duda por las agencias el medicamento, dejándolo en el algoritmo terapéutico como último escalón ante ausencia de respuesta a dos o más fármacos menos nocivos 96. En la figura 2 se ilustran los mecanismos de acción de estos fármacos.

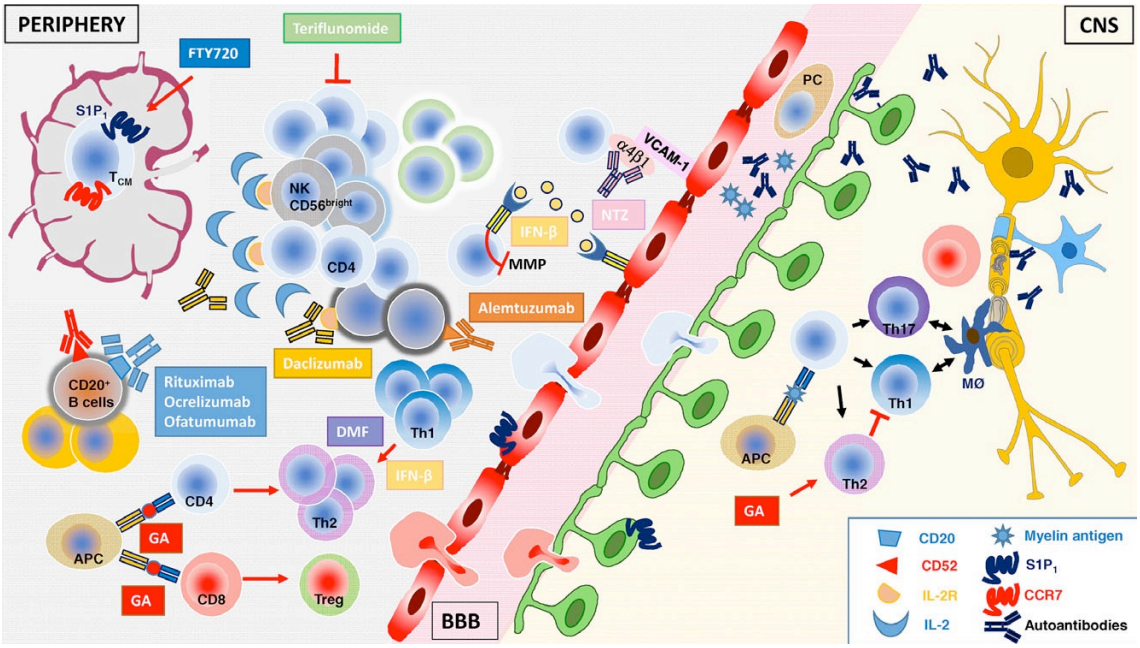


Figura 2. Mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales (54).

- **TERAPIAS CON CÉLULAS MADRE**

A lo largo de muchos años, se ha utilizado el **trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas** para el tratamiento de procesos hematológicos malignos, pero desde 1995 se ha incorporado este procedimiento para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Durante más de 20 años, múltiples ensayos se han llevado a cabo, entre ellos, sobre EM, avalando así una estrategia que puede llegar a ser muy útil en el algoritmo terapéutico de esta enfermedad. A nivel genérico, el trasplante de células madre hematopoyéticas funciona bajo el mismo concepto en enfermedades autoinmunes que en el resto de procesos donde está establecido, de manera que su acción principal consiste en generar una depleción de un gran espectro de células mieloides y linfoides, incluyendo células del sistema inmune innato y específico, de tal forma que posteriormente se produce una reiniciación del sistema a partir de la célula madre CD34+, de manera que, con excepción de las células T CD4+, que vuelven a repoblarse a los 2 años, el resto suele hacerlo a lo largo de los 6 meses post-trasplante, consiguiendo con todo esto una eliminación de células autorreactivas y una repoblación con nuevas células que desarrollan tolerancia a los antígenos propios. Además, se comparó la expresión del perfil

genético de células CD4+ y CD8+ antes y después del trasplante, observando una normalización del mismo tras el trasplante (100-101).

En un metaanálisis llevado a cabo, en el que se incluían 18 estudios acerca de la eficacia del trasplante de células madre hematopoyéticas en la EM, con una cohorte de 708 pacientes en total y una media de seguimiento post-trasplante de 48 meses, se obtuvo un resultado de supervivencia libre de progresión de enfermedad del 75%, aunque, en el análisis de subgrupos de la cohorte, variaron los resultados debido a la heterogeneidad en los grupos, de manera que al separar por la edad, se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad de un 53 y un 51% en menores y mayores de 40 años, respectivamente; si se clasificaban en función de la intensidad del régimen terapéutico administrado, se obtenía un resultado mucho más potente en los regímenes bajos e intermedios con un 80% de supervivencia libre de enfermedad, a diferencia de los regímenes de alta intensidad, con un 58 % de supervivencia libre de enfermedad. Asimismo, los pacientes con lesiones captantes de gadolinio al principio respondían mejor al tratamiento que los que no presentaban actividad en resonancia magnética, con un 77 y 47%, respectivamente. Asimismo el tratamiento mostraba mayor eficacia en EMRR que otros subtipos de EM. La mortalidad asociada al tratamiento resultó ser de 1.48%. A pesar de estos resultados prometedores, esta terapia sigue sin ser primordial en al algoritmo terapéutico de la EM debido a los efectos adversos asociados. Estos resultados dejan entrevistos ciertos criterios de selección de pacientes que son los que más se beneficiarían de esta terapia, siendo fundamentales el régimen de condicionamiento usado y el tipo de EM del paciente, de manera que los regímenes de baja intensidad asociados a pacientes con EMRR se asocian a la menor mortalidad asociada al tratamiento (101-102).

Siguiendo en la corriente de la terapia con células madre, otra alternativa a la ya vista es la infusión de **células madre mesenquimales**, que se definen como células multipotentes capaces de diferenciarse en múltiples líneas celulares, pudiéndose obtener a partir de múltiples tejidos en el organismo, como pueden ser la médula ósea, el tejido adiposo, el cordón umbilical, etc. Así, en cuanto a su relación con la EM, el fundamento de su utilización como estrategia terapéutica se basa en su capacidad de migración a la zona lesionada, proceso que se ve favorecido por la

lesión de la barrera hematoencefálica, que favorece su paso, así como la implicación de múltiples factores quimiotácticos, factores de crecimiento, metaloproteinasas y otras moléculas implicadas. Algunos estudios han demostrado que la migración de células mesenquimales se lleva a cabo por un mecanismo similar al rodaje que llevan a cabo los leucocitos en interacción con el endotelio (103-104). Además, algunos subtipos de células mesenquimales, como las obtenidas del tejido adiposo, tienen una mayor capacidad de migración a la región lesionada, de manera que las células mesenquimales actúan interactuando con las células del sistema inmune de forma directa o paracrina, por lo que actúan suprimiendo la proliferación de células T, disminuyendo la síntesis de citoquinas proinflamatorias, así como regulando el cociente Th1/Th2. También disminuyen la actividad de células B y de células del sistema inmune innato. Esta inmunomodulación es efectuada por medio de factores solubles liberados por las propias células mesenquimales, como son la IL-10, TGFβ1, PGE2, etc, (ver fig.3). También intervienen mecanismos de contacto célula-célula, pues algunos estudios han demostrado que para la inhibición de células T se requiere dicho contacto, así como para estimular la actividad de células T^{Treg}. Las células mesenquimales expresan escasamente las moléculas de adhesión celular vascular ICAM y VCAM-1, lo que parece que influye en la respuesta inmunosupresora y antiinflamatoria de estas células (104-106).

Otra acción de las células madres es la neurorregeneración, pues las células mesenquimales pueden diferenciarse hacia líneas celulares mesodérmicas y no mesodérmicas, incluyendo así neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. El concepto según el cual se lleva a cabo esta acción es que las células mesenquimales tienen capacidad de migrar hacia la onda lesionada, y una vez ahí, sustituir las células afectadas (104). Teniendo esto en cuenta, en una revisión sistemática reciente, en la que se seleccionaron 10 estudios realizados en los últimos años acerca de la implicación de las células mesenquimales como una terapia innovadora en la EM, concluyó que el trasplante de células mesenquimales resultaba ser un procedimiento bastante seguro y tolerado. No obstante, la eficacia de esta medida debe de ser valorada en ensayos a largo plazo (107).

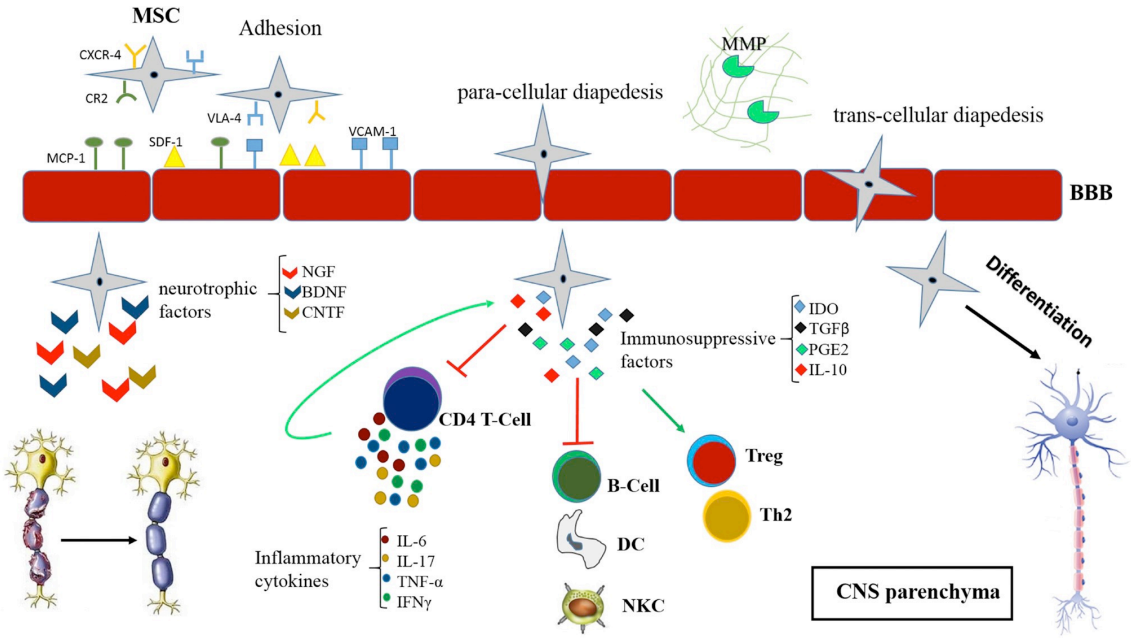


Figura 3. Mecanismos de inmunomodulación de las células mesenquimales (104).

- **TERAPIAS REMIELINIZANTES**

La remielinización de los axones dañados se produce desde etapas tempranas de la patogenia de la EM, siendo necesaria la diferenciación y maduración de las células precursoras de oligodendrocitos (OPC). Se ha visto que las células madre neurales, que se encuentran únicamente en 2 pequeñas regiones del SNC, el giro dentado y la zona subventrivular del tercer ventrículo, actúan diferenciándose y proporcionando oligodendrocitos a las zonas lesionadas, remielinizando el axón dañado. No obstante, a menudo que la enfermedad evoluciona, la remielinización es cada vez menos efectiva debido a un menor reclutamiento de OPC y como consiguiente, su diferenciación a oligodendrocitos, a lo que se añade una posible acción inhibidora de la OPC por parte del ambiente inflamatorio creado [108]. De esta forma, las terapias de remielinización que se están investigando actúan generalmente sobre los mismos puntos clave del proceso de desmielinización/remielinización, de tal forma que actúan modulando las vías de señalización intrínseca, vía Notch, Wnt, Erk1-2, etc, que suelen inhibir la desmielinización cuando la enfermedad progresa mediante su acción sobre las OPC (109).

Así, en los últimos años se han intentado desarrollar terapias destinadas a evitar la progresión inevitable de la enfermedad marcando como diana el proceso de remielinización. En 2013, en un estudio llevado por Blanchard *y colaboradores,* se valoró la acción de un derivado sintético del tocoferol denominado **TFA-12** sobre la encefalomielitis autoinmune experimental, en la que se inducían lesiones desmielinizantes por inyecciones de lisolecitina. Se observó que el TFA12 actuaba inhibiendo la acción de la astroglía y la microglia *in vitro*, disminuyendo así el ambiente inflamatorio. También se observó que los ratones tratados con TFA12 mostraban menos áreas desmielinizadas que el resto de ratones. Además de sus propiedades antiinflamatorias, el TFA12 demostró que estimulaba la remielinización estimulando las OPC endógenas, así como otros muchos efectos dentro de la misma línea positiva. De esta forma, este estudio demostró que el TFA12 tenía múltiples efectos beneficiosos, dejando entrever posibles líneas de investigación futuras en humanos (110). En esta misma línea, en los últimos años se han ido investigando múltiples sustancias y moléculas que actúan sobre alguno de los ejes que interviene en el proceso de remielinización, entre los cuales encontramos la **indometacina**, un antiinflamatorio que estimula la remielinización; la **simvastatina**, que parece que estimula la diferenciación de las OPC y la **quetiapina**, que es un antipsicótico atípico que parece estimular la diferenciación de las OPC en oligodendrocitos y favorece la síntesis de la proteína básica de mielina (108). Dentro de estas terapias, cabe hablar del **opacinumab**, que es un anticuerpo humano que actúa bloqueando al **LINGO-1**, que es una proteína transmembrana que se expresa tanto en la estirpe no neuronal como en las neuronas del SNC. La expresión del Lingo-1 en los oligodendrocitos inhibe su diferenciación y su capacidad de sintetizar mielina, así como parece favorecer la regeneración axonal, lo que hace a esta proteína una diana terapéutica muy interesante. No obstante, en un ensayo de fase II (*RENEW*), controlado y aleatorizado, en el que se valoró la eficacia y la seguridad del opacinumab en pacientes con neuritis óptica aguda, se obtuvieron resultados ambiguos que requieren una mayor investigación (109, 111, 11).

- **TERAPIAS GÉNICAS**

En la patogenia de la EM, y en conjunto del resto de las consideradas enfermedades autoinmunes, siempre se parte del concepto de predisposición genética asociada a una exposición ambiental determinada, desencadenando así la enfermedad, de manera que la genética por sí sola no logra explicar la aparición de enfermedad. Teniendo esto en cuenta, en los últimos años, múltiples estudios han mostrado la posible influencia de la epigenética en todo este proceso, definiendo a la epigenética como cambios hereditarios que provocan cambios en la expresión génica sin que se produzca ninguna alteración en la secuencia original de nucleótidos. Entre los mecanismos que constituyen la epigenética, encontramos la metilación del ADN, que actúa generalmente reprimiendo la transcripción génica; la metilación de histonas, que actúa activando o reprimiendo la expresión génica en función del segmento afectado; la acetilación y deacetilación de histonas, proceso llevado a cabo por las enzimas HAT e HDAC, de manera que la acetilación se asocia a una mayor expresión génica y viceversa; y finalmente, los microRNAs, que generalmente son secuencias de 22 nucleótidos que actúan disminuyendo el proceso de traducción el unirse al RNAm, así como actúan provocando la degradación del RNAm diana (113). Ver figura 4.

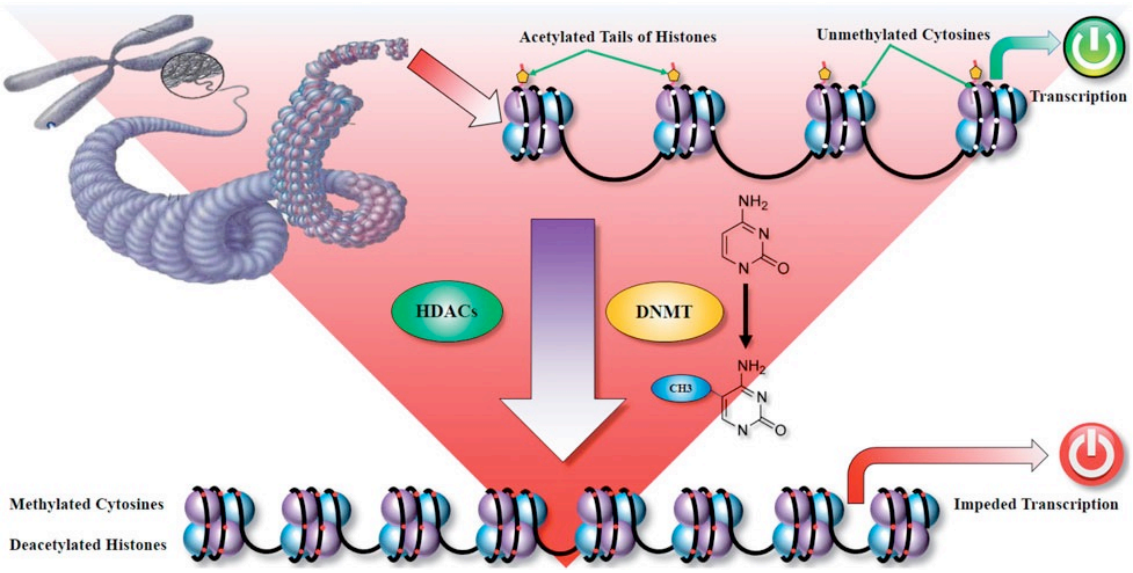


Figura 4. Mecanismos de acción epigenética (114).

Teniendo en cuenta todos estos mecanismos, se han ido desarrollando e investigando múltiples terapias que tienen como dianas terapéuticas los mecanismos antes citados. Así, se probó un inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC), conocido como **tricostatina A**, en ratones hembra con encefalitis autoinmune experimental (EAE), observando una mejoría en la inflamación medular y en la progresión de enfermedad, así como una mejoría en el proceso de desmielinización y en el deterioro axonal, sugiriendo que estos efectos se deben a la inhibición de determinadas vías inflamatorias que conducían a una menor infiltración de células inflamatorias en el SNC.

Otro estudio *in vitro* determinó la acción del **vorinostat**, que es otro inhibidor de la HDAC, sobre las células dendríticas CD14+ y observó que el vorinostat actuaba inhibiendo la diferenciación y maduración de estas células, así como inhibía la función de las células Th1 y Th17, que dirigen a las células dendríticas para la liberación de citoquinas proinflamatorias, por lo que en conjunto se observó una disminución de la desmielinización y la inflamación. Por otro lado, encontramos al **ácido valproico**, que se usa como antiepiléptico, pero que actúa también como un inhibidor de la HDAC, de manera que se probó en ratones con EAE, donde se observó un aumento de células Th2 y una disminución de Th1 y Th17, lo que da lugar a una disminución de citoquinas proinflamatorias y aumento de las antiinflamatorias, por lo que estos efectos inmunomoduladores demostraban una mejoría en el curso de enfermedad.

Entre los componentes naturales dietéticos, cabe hablar del **cúrcuma**, que es un polifenol natural que actúa inhibiendo la lisinaacetiltranferasa, efecto que se traduce en una supresión de la infiltración de células inflamatorias en el SNC y en una reducción en la liberación de citoquinas proinflamatorias, lo que da a entender que también afecta la diferenciación de las células Th17. Otros muchos factores dietéticos se están estudiando por su posible acción sobre el eje de la epigenética (112-115).

DISCUSIÓN

La EM es una enfermedad desmielinizante y neurodegenerativa progresiva en el tiempo que representa actualmente la segunda causa de discapacidad neurológica en sujetos jóvenes, únicamente superada por los traumatismos craneoencefálicos. Dado su gran impacto y prevalencia en la sociedad, la EM representa uno de los campos más prioritarios en el ámbito de la investigación neurológica y en neurociencias, lo que se ve reflejado en la plataforma *clinicaltrials.gov,* en la cual se detectan 596 ensayos que se están llevando a cabo sobre la EM.

Tal y como se ha visto, la EM representa una enfermedad con un curso clínico muy variable y con una etiología y una patogenia multifactorial, de manera que el objetivo de esta revisión ha sido una actualización en todos los procesos implicados en la enfermedad, desde los posibles mecanismos etiopatogénicos implicados, y fundamentalmente, en todas las terapias que se han ido desarrollando a lo largo de estos años para modificar el curso de la enfermedad.

Actualmente, la EM sigue sin disponer de un tratamiento curativo, de manera que las terapias de las que se dispone actúan modificando el curso de la enfermedad, en el sentido de disminuir los síntomas y disminuir las recaídas. Así como disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad, y, con ello, la invalidez que eso genera, a pesar de que, con mayor o menor tiempo de remisión, todos los pacientes acaban presentando un proceso neurodegenerativo y desmielinizante progresivo que no responde de forma significativa a ninguna terapia.

De esta forma, dada la gran variabilidad que se observa en la patogenia de la enfermedad, se dispone actualmente de un amplio espectro de terapias, tanto comercializadas como en ensayo todavía, que tienen como objetivo a múltiples dianas clave, en su mayoría, relacionadas con el sistema inmune. Entre estos, se dispone de múltiples fármacos inmunomoduladores ampliamente usados dentro del ámbito de las enfermedades con supuesta patogenia autoinmune, que cuentan con un perfil de seguridad y tolerancia amplio debido a los años que llevan en el mercado, entre los que encontramos el IFN, el GA, y el recientemente aprobado DMF.

No obstante, tanto desde el punto de vista de la eficacia, como de la especificidad, han cobrado importancia en los últimos años las terapias biológicas, que actúan bloqueando mediadores claves en la patogenia de la enfermedad. Dentro de este grupo, cobran especial importancia el ofatumumab, el ublituximab, ambos AntiCD20, así como el daclizumab, sin olvidar el gran impacto del ocrelizumab. El ofatumumab, cuya puesta en mercado se espera para 2020, representa una de los fármacos más prometedores dentro de los fármacos modificadores de enfermedad, especialmente para el subtipo EMRR, ya que, de acuerdo con estudios de cristalografía, se determinó que incidía sobre el CD20 en un epítopo diferente al de los fármacos clásicos, lo que parece que determina gran eficacia en EM, con efectos sobre progresión de enfermedad y con RAMS menores. Asimismo, cabe nombrar al ublituximab, novedoso en este grupo, que se une a múltiples epítopes de la molécula CD20, y, según estudios de fase II, presenta una eficacia elevadísima para frenar la enfermedad, esperando resultados prometedores de estudios de fase III en 2021. Siguiendo con los antiCD20, uno de los fármacos más novedosos en cuanto a su impacto es el ocrelizumab, pues, además de ser útil para la EMRR, también es eficaz para frenar la EMPP, convirtiéndolo así en el primer fármaco comercializado dirigido a este subtipo de EM. Así, a pesar de que los resultados que ofrece en cuanto a eficacia en EMPP todavía no son comparables a los resultados en EMRR, ofrece una visión alentadora en cuanto a las terapias a desarrollar para este subtipo de EM, pues, actualmente, sigue existiendo un claro déficit terapéutico a la hora de frenar la enfermedad en sus estadios progresivos, ya sea en su forma primaria o su forma secundaria. Otros de los fármacos incluidos en las terapias biológicas, como son el alemtuzumab y el daclizumab, requieren ensayos a largo plazo para confirmar correctamente los efectos adversos asociados, y determinar su correcta posición en el algoritmo terapéutico.

En relación a las terapias más prometedoras y todavía poco ortodoxas en la actualidad, citamos la terapia de células madre, las terapias regenerativas y la terapia génica. En cuanto a la primera, en esta revisión se trató la acción de células madre hematopoyéticas y mesenquimales, observando en ambos casos resultados prometedores, con una acción lógica en cuanto a la patogenia, lo que se vio representado en la mejoría clínica y radiológica de estos pacientes, aunque

ciertamente se requieren estudios a gran escala y a largo plazo para valorar adecuadamente el efecto clínico y el potencial curativo estipulado.

En cuanto a las terapias regenerativas, se han llevado a cabo estudios que no mostraron gran significación clínica en referencia al objetivo buscado; no obstante, la detección de múltiples dianas implicadas en el proceso remielinizante, como es la implicación del LINGO-1, abre la puerta a múltiples campos de investigación dentro de este ámbito. Finalmente, en cuanto a la terapia génica, se han demostrado, al igual que el resto de procesos autoinmunes, múltiples alteraciones epigenéticas asociadas a la EM, lo que proporciona una herramienta a la hora de intentar modificar estas alteraciones, por lo que los intentos hasta ahora realizados *in vitro* proporcionan resultados prometedores, como el vorinostat y la tricostatina A, requiriéndose estudios en humanos y a gran escala para conocer el efecto clínico real. Asimismo, la asociación de múltiples factores dietéticos a la epigenética puede resultar interesante en cuanto a la prevención y como terapias de ayuda de la enfermedad, así como una fuente para desarrollar fármacos a partir de dichos componentes esenciales, requiriendo estudios de mayor profundidad para determinar el impacto real de estas medidas.

CONCLUSIONES

La EM es la segunda causa de disfunción neurológica en sujetos jóvenes y que sigue sin disponer de un tratamiento curativo. En la actualidad, están en marcha tratamientos farmacológicos inmunomoduladores, de células madre, remielinizantes y génicos. El tratamiento fármacológico está consiguiendo resultados muy prometedores, destacando el ofatumumab y el ocrelizumab. La terapia de células madre y la terapia remielinizante apuntan en un futuro a posibles terapias curativas, pues actúan basándose en la neuroprotección y la neuroregeneración. Finalmente, la terapia epigenética tiene como objetivo reducir la expresión de ciertas secuencias génicas que se alteran en la EM, empeorando y favoreciendo el desarrollo de enfermedad. Los subtipos de EMPP y EMSP siguen sin disponer de un tratamiento efectivo amplio a corto o a medio-largo plazo, requiriendo una mayor investigación. A pesar de no disponer todavía de tratamiento

curativo, la investigación que se está llevando a cabo abre la esperanza de que en los próximos años se pueda disponer un de un algoritmo terapéutico que consiga curar la EM.

BIBLIOGRAFÍA

1. www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults.

2. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. Revue Neurologique, 172(1):3-13.

3. Ramagopalan S, Dobson R, Meier U, Giovannoni G. (2010). Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. The Lancet Neurology, 9(7):727-739.

4. Handel A, Williamson A, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan S. (2010). An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis. PLoS ONE, 5(9):12496.

5. Kurtzke J. (1980). Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. Acta Neurologica Scandinavica, 62(2):65-80.

6. Kampman M, Brustad M. (2008). Vitamin D: A Candidate for the Environmental Effect in Multiple Sclerosis- observations from Norway. Neuroepidemiology, 30(3):140-146.

7. Hawkes C. (2007). Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. Multiple Sclerosis Journal, 13(5):610-615.

8. Hernán M, Jick S, Logroscino G, Olek M, Ascherio A, Jick H. (2005). Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. Brain, 128(6):1461-1465.

9. Polman C, Reingold S, Banwell B, et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology, 69(2):292-302.

10. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. (2003). Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 9(3):260-274.

11. Rice C, Cottrell D, Wilkins A, Scolding N. (2013). Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 84(10):1100-1106.

12. Whitacre C. (2001). Sex differences in autoimmune disease. Nature Immunology, 2(9):777-780.

13. Alonso A, Hernan M. (2008). Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. Neurology, 71(2): 129-135.

14. Jersild C, Hansen G, Svejgaard A, Fog T, Thomsen M, Dupont B. (1973). Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. The Lancet, 302(7840):1221-1225.

15. Barcellos L, Oksenberg J, Begovich A, et al. (2003). HLA-DR2 Dose Effect on Susceptibility to Multiple Sclerosis and Influence on Disease Course. The American Journal of Human Genetics,

72(3): 710-716.

16. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. (2007). Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. New England Journal of Medicine, 357(9):851-862.

17. Katsara M, Apostolopoulos V. (2018). Editorial: Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Therapeutics. Medicinal Chemistry, 14(2):104-105.

18. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. (2018). Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 378(2):169-180.

19. Lassmann H. (2013). Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences, 333(1-2):1-4.

20. Karussis D. (2014). The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. Journal of Autoimmunity, 48-49:134-142.

21. Harry G, Kraft A. (2008). Neuroinflammation and microglia: considerations and approaches for neurotoxicity assessment. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 4(10):1265-1277.

22. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, et al. (2017). Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. Brain Sciences, 7(12):78.

23. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung H. (2006). Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. Nature Clinical Practice Neurology, 2(4):201-211.

24. Kallaur A, Lopes J, Oliveira S, et al. (2015). Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Stress Biomarkers of Depression Symptoms in Subjects with Multiple Sclerosis: Increased Peripheral Inflammation but Less Acute Neuroinflammation. Molecular Neurobiology, 53(8):5191-5202.

25. Van Waesberghe J, Kamphorst W, De Groot C, et al. (1999). Axonal loss in multiple sclerosis lesions: Magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. Annals of Neurology, 46(5):747-754.

26. Fisher E, Chang A, Fox R, Tkach J, et al. (2007). Imaging correlates of axonal swelling in chronic multiple sclerosis brains. Annals of Neurology, 62(3): 219-228.

27. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. (2000). Acute axonal injury in multiple sclerosis: Correlation with demyelination and inflammation. Brain, 123(6):1174-1183.

28. Lieberman J (2003). The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal. Nature Reviews Immunology, 3(5):361-370.

29. Lemus H, Warrington A., Rodriguez M. (2018). Multiple Sclerosis. Neurologic Clinics, 36(1):1-11.

30. Gold R, Wolinsky J. (2010). Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. Acta Neurologica Scandinavica, 124(2):75-84.

31. Hemmer B, Selter RC. (2013). Update on immunopathogenesis and immunotherapy in multiple sclerosis. ImmunoTargets and Therapy, 2:21-30.

32. Batoulis H, Addicks K, Kuerten S. (2010). Emerging concepts in autoimmune encephalomyelitis beyond the CD4/TH1 paradigm. Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger, 192(4):179-193.

33. Garg N, Smith T. (2015). An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. Brain and Behavior, 5(9): e00362.

34. Izquierdo G, Angulo S, Garcia-Moreno J, et al. (2002). Intrathecal IgG synthesis: marker of progression in multiple sclerosis patients. Acta Neurologica Scandinavica, 105(3):158-163.

35. Villar L, Masjuan J, González-Porqué P, et al. (2002). Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. Annals of Neurology, 53(2):222-226.

36. Prieto González J, Lema Bouzas M, Dapena Bolaño M. (2004). Diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. Medicina Clínica, 123(19):743-748.

37. Martinez-Altarriba M, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño I, Arrieta-Antón E. (2015). Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. SEMERGEN - Medicina de Familia, 41(6):324-328.

38. Paty DW, Li DK. (1993). Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology, 43(4):662-662.

39. Annibali V, Mechelli R, Romano S, et al. (2015). IFN-β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. Cytokine & Growth Factor Reviews, 26(2):221-228.

40. Kasper L, Reder A. (2014). Immunomodulatory activity of interferon-beta. Annals of Clinical and Translational Neurology, 1(8):622-631.

41. Börnsen L, Romme Christensen J, Ratzer R, et al. (2015). Endogenous Interferon-β-inducible gene expression and Interferon-β-treatment are associated with reduced T cell responses to Myelin Basic Protein in Multiple Sclerosis. PLOS ONE, 10(3). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118830.

42. Stüve O, Dooley N, Uhm J, Antel J, Francis G, Yong V, Williams G. (1996). Interferon β-1b decreases the migration of T lymphocytes in vitro: Effects on matrix metalloproteinase-9. Annals of Neurology, 40(6):853-863.

43. Kozovska M, Hong J, Zang Y, Li S, Rivera V, Killian J , Zhang J. (1999). Interferon beta induces T-helper 2 immune deviation in MS. Neurology, 53(8):1692-1692.

44. Rizzo F, Giacomini E, Mechelli R, Buscarinu M, Salvetti M, Severa M, Coccia E. (2016). Interferon-β therapy specifically reduces pathogenic memory B cells in multiple sclerosis patients by inducing a FAS-mediated apoptosis. Immunology and Cell Biology, 94(9): 886-894.

45. Dumitrescu L, Constantinescu C, Tanasescu R. (2018). Recent developments in interferon-based therapies for multiple sclerosis. Expert Opinion on Biological Therapy, 18(6):665-680.

46. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a

multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology, 1993, 43(4):655-655.

47. Liu C, Blumhardt L. (2002). Randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a categorical disability trend analysis. Multiple Sclerosis Journal, 8(1):10-14.

48. Ebers G. (1998). Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. The Lancet, 352(9139):1498-1504.

49. Aharoni R, Teitelbaum D, Sela M, Arnon R. (1998). Bystander suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by T cell lines and clones of the Th2 type induced by copolymer-1. Journal of Neuroimmunology, 91(1-2):135-146.

50. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R. (2001). Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. Neurology, 56(6):702-708.

51. Zang Y, Li R, Rivera S, Zhang J. (2003). Immune regulatory properties and interactions of Copolymer-I and beta-interferon 1a in multiple sclerosis. Journal of Neuroimmunology, 137(1-2):144-153.

52. Gran B, Tranquill L, Chen M, Bielekova B, Zhou W, Dhib-Jalbut S, Martin R.(2000). Mechanisms of immunomodulation by glatiramer acetate. Neurology, 55(11):1704-1714.

53. Ziemssen T, Kümpfel T, Schneider H, Klinkert W, Neuhaus O, Hohlfeld R. (2005). Secretion of brain-derived neurotrophic factor by glatiramer acetate-reactive T-helper cell lines: Implications for multiple sclerosis therapy. Journal of the Neurological Sciences, 233(1-2): 109-112.

54. Martin R, Sospedra M, Rosito M, Engelhardt B. (2016). Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis. European Journal of Immunology, 46(9):2078-2090.

55. Comi G, Filippi M, Wolinsky J. (2001). European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. Annals of Neurology, 49(3):290-297.

56. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. (2016). Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 11.

57. Johnson K, Brooks B, Cohen J, et al. (1995). Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology, 45(7):1268-1276.

58. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. (2017). Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. The Lancet, 389(10076):1347-1356.

59. Moharregh-Khiabani D, Linker R, Gold R, Stangel M. (2009). Fumaric Acid and its Esters: An Emerging Treatment for Multiple Sclerosis. Current Neuropharmacology, 7(1): 60-64.

60. Albrecht P, Bouchachia I, Goebels N, et al. (2012). Effects of dimethyl fumarate on

neuroprotection and immunomodulation. Journal of Neuroinflammation, 9(1):163. doi: 10.1186/1742-2094-9-163.

61. von Glehn F, Dias-Carneiro R, Moraes A, et al. (2018). Dimethyl fumarate downregulates the immune response through the HCA2/GPR109A pathway: Implications for the treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 23:46-50.

62. Gold R, Kappos L, Arnold D, et al. (2012). Placebo-Controlled Phase 3 study of oral BG-12 for relapsing Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 367(12):1098-1107.

63. Montes Diaz G, Hupperts R, Fraussen J, Somers V. (2018). Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies. Autoimmunity Reviews, 17(12):1240-1250.

64. Fox R, Miller D, Phillips J, et al. (2012). Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 367(12): 1087-1097.

65. Faissner S, Gold R, 2019. Progressive multiple sclerosis: latest therapeutic developments and future directions. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 12: doi: 10.1177/1756286419878323.

66. Thomas K, Proschmann U, Ziemssen T. (2017). Fingolimod hydrochloride for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 18(15):1649-1660.

67. Blumenfeld S, Staun-Ram E, Miller A. (2016). Fingolimod therapy modulates circulating B cell composition, increases B regulatory subsets and production of IL-10 and TGFβ in patients with Multiple Sclerosis. Journal of Autoimmunity, 70:40-51.

68. Thomas K, Sehr T, Proschmann U, Rodriguez-Leal F, Haase R , Ziemssen T. (2017). Fingolimod additionally acts as immunomodulator focused on the innate immune system beyond its prominent effects on lymphocyte recirculation. Journal of Neuroinflammation, 14(1):41. doi: 10.1186/s12974-017-0817-6.

69. Rudnicka J, Czerwiec M, Grywalska E. (2015). Influence of fingolimod on basic lymphocyte subsets frequencies in the peripheral blood of multiple sclerosis patients – preliminary study. Central European Journal of Immunology, 3:354-359.

70. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, et al. (2010). A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 362(5):387-401.

71. Calabresi P, Radue EW, Goodin D, et al. (2014). Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Neurology, 13(6):545-556.

72. Miller A. (2017). Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 10(12): 381-396.

73. Wiendl H, Gross C, Lindner M, et al. (2016). TERI-DYNAMIC: exploring the impact of teriflunomide on immune cell population size, receptor repertoire, and function in patients with RRMS. Neurology, 86: (16 Supplement).

74. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. (2011). Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 365(14):1293-1303.

75. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. (2014). Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Neurology, 13(3):247-256.

76. Outteryck O. (2016). Natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. Expert Review of Neurotherapeutics, 16(5):471-481.

77. Baldwin KJ, Hogg JP. (2013). Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis. Current Opinion in Neurology, 26(3):318-323.

78. Major EO, Yousry TA, Clifford DB. (2018). Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. The Lancet Neurology, 17(5):467-480.

79. Clerico M, Artusi CA, di Liberto A, Rolla S, Bardina V, Barbero P, de Mercanti SF, Durelli L. 2017. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. International Journal of Molecular Sciences, 18(5):940. doi: 10.3390/ijms18050940.

80. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. (2006). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 354(9):899-910.

81. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, et al. (2016). Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on, efficacy. Neurology, 87(20):2074–2081.

82. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. (2008). B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 358(7): 676-688.

83. Palanichamy A, Jahn S, Nickles D, et al. (2014). Rituximab Efficiently Depletes Increased CD20-Expressing T Cells in Multiple Sclerosis Patients. The Journal of Immunology, 193(2):580-586.

84. Klein C, Lammens A, Schäfer W, et al. (2013). Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. mAbs, 5(1):22-33.

85. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, et al. (2014). Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2 study. Neurology, 82(7): 573-581.

86. Bar-Or A., Grove RA, Austin DJ, et al. (2018). Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology, 90(20): e1805-e1814.

87. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen J, et al. (2019). Efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: results of the phase 3 ASCLEPIOS I and II trials. Multiple Sclerosis, 25:890-938.

88. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. 2017. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 376(3):221-234.

89. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. (2017). Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 376(3):209-220.

90. Fox E, Wray S, Racke M, et al. (2018). 6 Month results of a phase 2a multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, (24):111-117.

91. Sellebjerg F, Blinkenberg M, Sorensen PS. (2020). Anti-CD20 Monoclonal Antibodies for Relapsing and Progressive Multiple Sclerosis. CNS Drugs, 34(3):269-280.

92. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. (2017). Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. Neurotherapeutics, 14(4):835-841.

93. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth, S. (2015). Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. International Journal of Molecular Sciences, 16(7): 16414-16439.

94. Cohen, JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet, 380(9856):1819-1828.

95. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al. (2017). Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. Neurology, 89(11):1117–1126.

96. Pérez Miralles FC. (2018). Daclizumab en la esclerosis múltiple. Revista de Neurología, 66(08):271-282.

97. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. (2015). Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine; 373(15):1418–1428.

98. Gold R, Radue E, Giovannoni G, et al. (2016). Safety and efficacy of daclizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: 3-year results from the SELECTED open-label extension study. BMC Neurology, 16(1):117.

99. Benedict RH, Cohan S, Lynch SG, et al. (2017). Improved cognitive outcomes in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis treated with daclizumab beta: Results from the DECIDE study. Multiple Sclerosis Journal, 24(6):795-804.

100. de Paula ASA, Malmegrim KC, Panepucci RA, et al. (2014). Autologous haematopoietic stem cell transplantation reduces abnormalities in the expression of immune genes in multiple sclerosis. Clinical Science, 128(2):111-120.

101. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas, Sormani MP, Saccardi R. (2017). Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology, 13(7):391-405.

102. Ge F, Lin H, Li Z, Chang T. (2018). Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Neurological Sciences, 40(3):479-487.

103. Rüster B, Göttig S, Ludwig RJ, Bistrian R, Müller S, Seifried E, Gille J, Henschler R. (2006). Mesenchymal stem cells display coordinated rolling and adhesion behavior on endothelial cells. Blood, 108(12):3938-3944.

104. Mansoor SR, Zabihi E, Ghasemi-Kasman M. (2019). The potential use of mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis. Life Sciences, 235:116830. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116830.

105. Payne NL, Sun G, McDonald C, et al. (2013). Distinct Immunomodulatory and Migratory Mechanisms Underpin the Therapeutic Potential of Human Mesenchymal Stem Cells in Autoimmune Demyelination. Cell Transplantation, 22(8):1409-1425.

106. Gao F, Chiu S, Motan D, Zhang Z, et al. (2016). Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. Cell Death & Disease, 7(1):e2062.

107. Oliveira AG, Gonçalves M, Ferreira H, Neves NM. (2020). Growing evidence supporting the use of mesenchymal stem cell therapies in multiple sclerosis: A systematic review. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 38:101860. doi: 10.1016/j.msard.2019.

108. Kremer D, Akkermann R, Küry P, Dutta R. (2018). Current advancements in promoting remyelination in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 25(1):7-14.

109. Harlow DE, Honce JM, Miravalle AA. (2015). Remyelination Therapy in Multiple Sclerosis. Frontiers in Neurology, 6:257. doi: 10.3389/fneur.2015.00257.

110. Blanchard B, Heurtaux T, Garcia C, et al. (2013). Tocopherol Derivative TFA-12 Promotes Myelin Repair in Experimental Models of Multiple Sclerosis. Journal of Neuroscience, 33(28):11633-11642.

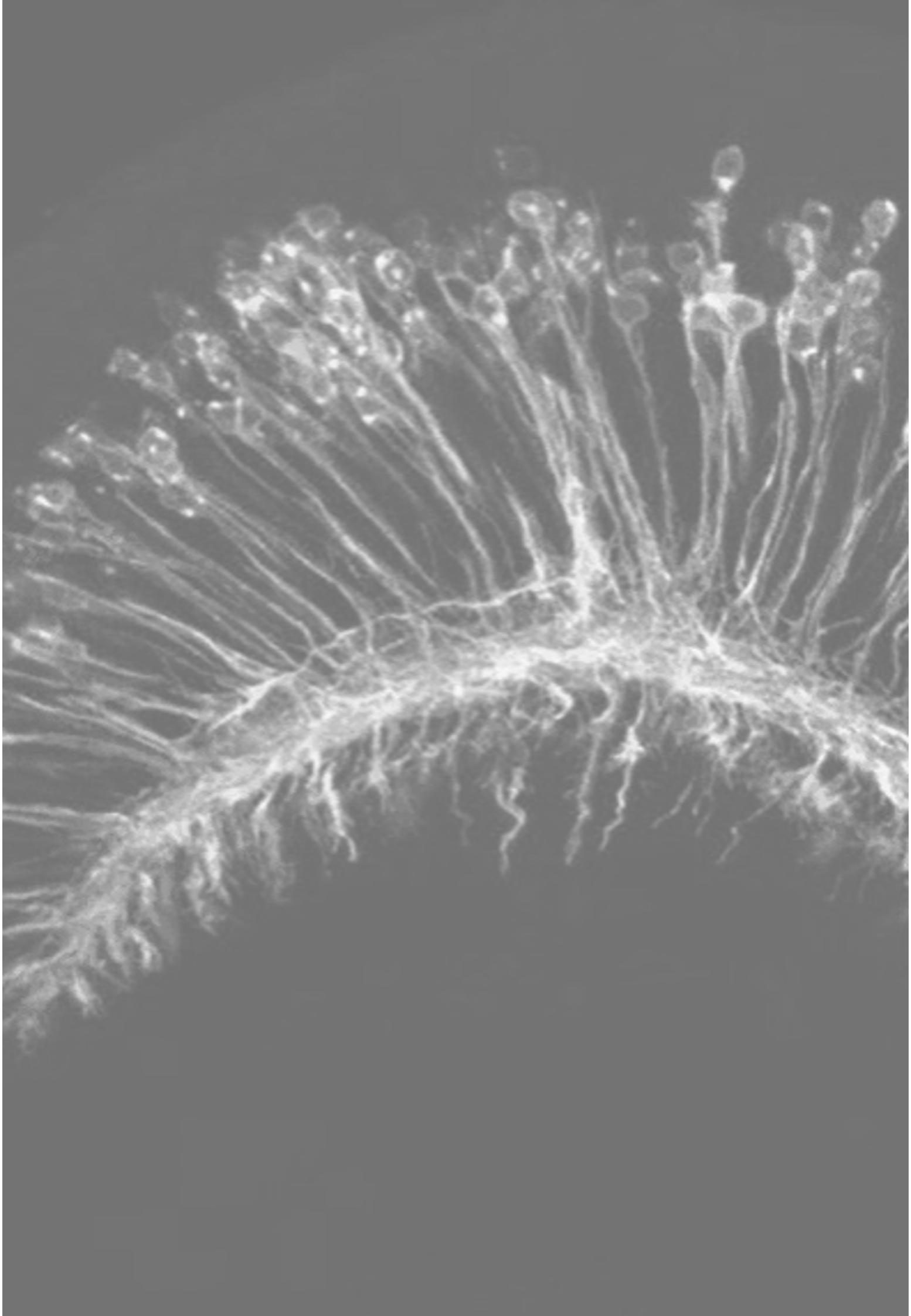
111. Cadavid D, Balcer L, Galetta S, et al. (2017). Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet Neurology, 16(3):189-199.

112. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, Aslani S. (2018). A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. Inflammation Research, 68(1):25-38.

113. Aslani S, Mahmoudi M, Karami J, Jamshidi AR, Malekshahi Z, Nicknam MH. (2016). Epigenetic alterations underlying autoimmune diseases. Autoimmunity, 49(2):69-83.

114. Rito Y, Torre-Villalvazo I, Flores J, Rivas V, Corona T. (2018). Epigenetics in Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Dietary Intervention. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 18(1):8-15.

115. Aslani S, Jafari N, Javan MR, et al. (2016). Epigenetic Modifications and Therapy in Multiple Sclerosis. NeuroMolecular Medicine, 19(1):11-23.



Capítulo 4

Aspectos psicosociales en pacientes con fibromialgia y fibromialgia asociada a migraña.

Guapacha-Borrero L, Pita-Calandre E.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: En la literatura científica encontramos relación entre dos enfermedades que ejercen un impacto psicosocial notable en el paciente: fibromialgia y migraña. Ambas tienen en común una mayor prevalencia en la mujer, habiéndose comprobado, además, la existencia entre ellas de una comorbilidad bidireccional. El objetivo de este estudio fue el de observar si aumenta el impacto en la vida de un paciente con fibromialgia el padecer, además, migraña comórbida y si su sintomatología se ve agravada.

Pacientes y métodos: se analizó una base de datos con 110 pacientes que participaron en un ensayo clínico realizado en pacientes con fibromialgia. Se establecieron dos grupos: pacientes con fibromialgia y pacientes con fibromialgia asociada a migraña y se recogieron los siguientes datos basales del estudio: cuestionario revisado del impacto de fibromialgia, índice de gravedad del insomnio (ISI), cuestionario sobre la salud del paciente, cuestionario de salud SF-36, sintomatología gastrointestinal, presencia o no de ideación suicida, intensidad del dolor y número de enfermedades asociadas. Los datos de ambos grupos se compararon mediante las pruebas de t de Student, Mann-Whitney y test exacto de Fisher.

Resultados: Se observó un impacto importante de la enfermedad en la vida del sujeto en ambos grupos destacando numerosa sintomatología intestinal asociada, elevada intensidad del dolor corporal, frecuente presencia de ideación suicida, numerosas patologías concomitantes, depresión relevante, escasa calidad del sueño y deficiente calidad de vida. No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a excepción de una mayor prevalencia de dispepsia en los sujetos del grupo con fibromialgia y migraña.

Conclusión: En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables valoradas entre los pacientes con fibromialgia y fibromialgia y migraña comórbida, salvo por una mayor prevalencia de dispepsia en el segundo grupo.

Palabras clave: Fibromialgia, migraña, calidad de vida, dolor, insomnio, sintomatología gastrointestinal, ideación suicida, comorbilidad.

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de sensibilización central ha sido descrito por numerosos investigadores. La ¨Asociación internacional para el estudio del dolor¨ (The International Association for the study of Pain, IASP) (1) lo describe como un aumento de la respuesta de las neuronas sensitivas del sistema nervioso central ante un estímulo aferente normal o por debajo del umbral de potencial de acción. La sensibilización central, ha sido también descrita por Woolf, definiéndola como un proceso derivado del aumento de la eficacia sináptica de las neuronas somatosensoriales del asta dorsal de la médula debido a la llegada continuada de estímulos nociceptivos intensos, provocándose una disminución del umbral del dolor acompañada de la amplificación de las respuestas al dolor y una consecuente sensibilidad de los tejidos no dañados (2). Este fenómeno, en resumen, conlleva un componente de amplificación e hiperexcitación; visto, incluso, por algunos investigadores como ¨una mejora en la función neuronal y de las vías nociceptivas debido a un aumento de excitabilidad de membrana¨, sirviendo como ejemplo de plasticidad neuronal (3). Existen una serie de síndromes con características comunes y presencia de sensibilización central y en los cuales se evidencia una carencia de herramientas que expliquen de forma directa y proporcional la gravedad del dolor, la discapacidad asociada al mismo y la presencia de deterioro funcional y cognitivo. Yunus estableció unos criterios básicos para determinar si una patología podía pertenecer a esta ¨familia¨ de síndromes de sensibilización central: asociación entre dichas patologías y presencia de sensibilización central. Aunque la lista sigue creciendo, algunos de estos síndromes son: fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome del intestino irritable, síndrome de dolor miofascial, síndrome de dolor regional complejo, cefalea tensional, migraña, trastorno

temporomandibular, síndrome de las piernas inquietas, trastorno de movimiento periódico de extremidades, síndrome de la uretra femenina, cistitis intersticial, dismenorrea primaria, síndrome premenstrual y vulvodinia o síndrome de vestibulitis vulvar. Aunque el autor no incluyó el síndrome de estrés postraumático ni la sensibilidad química múltiple, estas afecciones se ven asociadas a numerosos síndromes de la lista (4).

La fibromialgia es un síndrome caracterizado por la presencia de dolor generalizado crónico de tipo muscoesquelético, acompañándose además de sintomatología asociada como cansancio crónico, sueño no reparador, alteraciones cognitivas, ansiedad, depresión y alteraciones gastrointestinales (5). Más del 90% de los pacientes con fibromialgia son mujeres. Los pacientes con fibromialgia sufren un importante impacto en su calidad de vida, viéndose afectadas tanto sus actividades diarias como al ocio o al trabajo, de tal forma que se evidencia un impacto negativo en la economía como resultado de la disminución de la actividad laboral provocada por la enfermedad y un mayor uso de recursos sanitarios (6).

Por su parte, la migraña es una enfermedad neurológica, caracterizada por episodios repetidos de dolor de cabeza de intensidad moderada o grave, normalmente de localización unilateral y pulsátil. Se diferencia entre migraña con aura y migraña sin aura. La migraña sin aura consiste en una cefalea recurrente con episodios cuya duración puede ser de entre 4 y 72 horas. El dolor suele ser unilateral y pulsátil, con intensidad moderada o grave y empeoramiento al realizar actividad física. Suele asociarse con fotofobia, fonofobia y náuseas. Para su diagnóstico debe haber un mínimo de 5 crisis que cumplan al menos dos de las cuatro características previamente descritas del dolor y que se asocien a náuseas, vómitos, foto o fonofobia.(7)

La migraña con aura, además de todo lo anteriormente descrito, se caracteriza por la presencia de episodios recurrentes, unilaterales y reversibles con alteraciones visuales, sensitivas u otro tipo de afectación del sistema nervioso central y con una duración de hasta 60 minutos. Estos episodios preceden y/o acompañan a la cefalea (7).

Su prevalencia, al igual que en la fibromialgia, es mayor en las mujeres y se asocia de igual forma a absentismo laboral y un impacto negativo en la calidad de vida provocado, principalmente, por la incapacitación que se asocia al dolor (8).

No es infrecuente que la fibromialgia y la migraña sean comórbidas con otras patologías como la depresión, los trastornos del sueño y trastornos cognitivos no siendo tampoco infrecuente que ambas patologías coexistan en el mismo sujeto.

El dolor de cabeza es uno de los síntomas más comunes en pacientes con fibromialgia. Se ha evidenciado la comorbilidad entre la fibromialgia y la cefalea, de tal forma que la presencia de fibromialgia agrava el dolor de cabeza y otros síntomas asociados comúnmente con la migraña. Así mismo se ha observado la presencia de fibromialgia en el 36.4% de pacientes con cefalea, siendo su incidencia mayor en pacientes con migraña con respecto a pacientes con otros tipos de cefalea. Por otro lado, diversos estudios han analizado la presencia de episodios de migraña en pacientes previamente diagnosticados de fibromialgia; un estudio concluyó que la incidencia de migraña era significativa en pacientes con fibromialgia, agravándose además la sintomatología propia de la fibromialgia en pacientes con dicha comorbilidad (9). En otro estudio se llegó a la conclusión de que la fibromialgia aparecía con mayor frecuencia en pacientes con migraña crónica y migraña con aura, encontrándose como resultado la presencia de un aura de mayor gravedad y frecuencia (10). En un estudio de cohorte se calculó la incidencia de migraña en pacientes con fibromialgia y la incidencia de fibromialgia en pacientes con migraña; se obtuvo que la incidencia de migraña en pacientes con fibromialgia era mucho mayor en comparación con el grupo control e igualmente que la incidencia de fibromialgia en pacientes con migraña era mayor que en comparación con el grupo control; se llegó a la conclusión de que existía una comorbilidad bidireccional de estas dos patologías (11).

Tanto la migraña como la fibromialgia han sido analizadas en cuanto a su asociación con sintomatología gastrointestinal. Una gran parte de pacientes con fibromialgia presentan sintomatología gastrointestinal asociada como dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos… que pueden estar relacionados con la hipersensibilidad alimentaria presente en estos pacientes o a una alteración en el eje cerebro-intestino. Se evidencia además una comorbilidad entre fibromialgia y

síndrome del intestino irritable (12). En un estudio realizado por Yunus en 1981, se observó la presencia de síntomas gastrointestinales asociados en el 34% de los pacientes con fibromialgia mientras que solo el 8% de los pacientes sin fibromialgia los presentaban (13). Por su parte, la migraña se ha visto también asociada con alteraciones gastrointestinales, así como síndrome del intestino irritable, síndrome inflamatorio intestinal, gastroparesia y enfermedad celíaca; pudiendo ser resultado también de una alteración del eje cerebro-intestino (14).

En vista de todo lo anterior se analizaron los datos basales de un ensayo clínico en el que participaron pacientes con fibromialgia y sintomatología gastrointestinal asociada con el objetivo de observar si la presencia adicional de migraña en estos pacientes afectaba o no a las variables evaluadas en dicho estudio: calidad de vida, calidad del sueño, ansiedad, depresión, intensidad del dolor, sintomatología gastrointestinal y presencia o no de ideación suicida, considerándose la calidad de vida como variable de valoración principal

MATERIAL Y MÉTODOS

- **DISEÑO**

Para el presente estudio se llevó a cabo la recogida y análisis de datos basales pertenecientes al estudio: ¨Ensayo clínico doble ciego aleatorizado sobre la eficacia y seguridad del probiótico VSL3 en el tratamiento de pacientes con fibromialgia y sintomatología gastrointestinal asociada¨. Dicho ensayo, realizado por un equipo de investigación asociado al Centro de Investigación Biomédica de la Universidad de Granada, aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de la provincia de Granada (CEIM/CEI Granada) en febrero de 2018 y registrado en la página web ClinTrials.gov, con número de registro NCT04256785.

Para el análisis de los datos se agrupó a los sujetos en dos grupos respectivamente: pacientes con fibromialgia (FM) y pacientes con fibromialgia asociada a migraña (FM+M).

- **SUJETOS**

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) haber sido diagnosticado de fibromialgia. Dicho diagnóstico se tuvo que confirmar al iniciar el cribado de pacientes mediante los criterios ACR 2016(5), b) mayoría de edad, c) participación voluntaria en el proceso, d) aportación de consentimiento informado, e) comprometerse a no modificar su tratamiento (tanto farmacológico como no farmacológico) a lo largo de la duración del estudio, f) no modificar los hábitos de su vida diaria, principalmente la dieta, a lo largo de la duración del estudio, g) presentar, como mínimo dos veces por semana durante los 3 meses previos al comienzo del estudio, tres o más de los siguientes síntomas: dolor abdominal, hinchazón abdominal, meteorismo, ventosidades, náuseas, dispepsia, eructos, estreñimiento y/o diarrea

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: a) presencia de enfermedad mental grave, exceptuando depresión mayor, b) presencia de enfermedad orgánica grave (renal, hepática o cardiovascular), c) presencia de enfermedad gastrointestinal crónica, exceptuando síndrome del intestino irritable, d) embarazo o periodo de lactancia.

- **VARIABLES DE VALORACIÓN**

Escala Visual Analógica (EVA) para la evaluación de la gravedad de los síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, hinchazón abdominal, meteorismo, ventosidades, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia y eructos.

Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia Revisado (FIQR), un instrumento que fue creado para evaluar la globalidad de los síntomas relacionados con la fibromialgia. Se empleó la versión española validada (15). Este cuestionario tiene una puntuación total de 100 (rango de 0 a 100 puntos), siendo mayor la gravedad de la fibromialgia cuanto mayor es la puntuación en el mismo. No hay puntos de corte establecidos pero los valores medios en pacientes con FM procedentes de población general se encuentran en torno a 56 (16). Además, se utilizó el ítem

número 3 de este cuestionario para evaluar la intensidad del dolor en una escala analógica visual.

Índice de Severidad del Insomnio (ISI), un cuestionario compuesto por 7 ítems evaluados en escalas tipo Likert para valorar la gravedad del insomnio. Presenta una puntuación total de 28 puntos (rango de 0 a 28 puntos), con un rango de 0 a 28, siendo más grave el insomnio presentado cuanto mayor sea la puntuación obtenida. Se utilizó la versión española validada del cuestionario(17). Las puntuaciones de 0 a 7 indican que no hay insomnio clínicamente significativo, de 8 a 14 hay insomnio por debajo del umbral, de 15 a 21 hay insomnio clínico moderado y de 22 a 28 hay insomnio clínico grave (18).

Cuestionario de Salud del Paciente de 9 ítems (PHQ-9), un cuestionario cuyo principal objetivo es evaluar la sintomatología depresiva en el sujeto. Consta de 9 ítem valorados mediante escalas tipo Likert. Presenta una puntuación total de 27 puntos, con un rango de 0 a 27 puntos, siendo mayor la gravedad de la depresión cuanto mayor es la puntuación obtenida. Se utilizó la versión española validada del cuestionario(19).

Su interpretación nos indica que para puntuaciones de 1 a 4 no hay depresión, de 5 a 9 hay algo de depresión, de 10 a 14 hay depresión moderada, de 15 a 19 hay depresión moderada-grave y de 20 a 27 hay depresión grave (20)

Además, se utilizó el ítem ¨i¨ de este cuestionario para evaluar la presencia o ausencia de ideación suicida, de forma que se evaluó como presencia ¨SI¨ o presencia ¨NO¨.

Cuestionario de calidad de vida SF-36, un cuestionario orientado a evaluar la calidad de vida general de los sujetos. Tiene una puntuación total de 100 puntos (rango de 0 a 100 puntos), siendo tanto mejor la calidad de vida cuando mayor sea la puntuación obtenida en el mismo. Se compone de 8 factores: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Se utilizó la versión española validada (21). Los valores medios en personas sanas son los siguientes: a) función física: > 75; b) rol físico: > 75; c) dolor: > 75; d) salud general: > 60; e) vitalidad: > 60; f) función social: >80; g) rol emocional: >75; h) salud mental: >75. (22)

- **ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Los datos derivados de las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios se analizaron utilizando el test de la t de student para variables independientes, a excepción del análisis del número de patologías asociadas, que al no seguir una distribución normal, necesitó la aplicación de la prueba de Mann-Whitney. En cuanto a la presencia o no de ideación suicida, la comparación se llevó a cabo mediante la prueba exacta de Fisher.

La valoración estadística se llevó a cabo a través de la aplicación Grahpad Prism versión 8.0 y SPSS v.22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

RESULTADOS

La muestra se compuso de 110 pacientes (106 mujeres y 4 hombres). En la Tabla 1 se recogen sus datos sociodemográficos y clínicos, en tanto que en la Tabla 2 se exponen los datos principales en cuanto a la puntuación obtenida en las variables de valoración cuantitativas.

Tabla 1: Datos sociodemográficos y N de enfermedades asociadas de los sujetos con fibromialgia (FM) y fibromialgia asociada a migraña (FM+M).

	FM *(Rango)*	FM+M *(Rango)*	P
Edad	35-76	42-78	-
Sexo *(N mujeres)*	52	54	-
N Enfermedades asociadas	5.91 ± 2.3 *(0-12)*	6.6 ± 3.1 *(1-15)*	0.2073

Tabla 2: Relación de resultados en las variables de valoración en ambos grupos.

VARIABLE DE VALORACIÓN *(Rango)*	FM (N=56) MEDIA ± DE (Rango)	FM+M (N=54) MEDIA ± DE (Rango)	P
FIQ-R (0-100)	73.11 ± 14.87 (32.8-99)	72.12 ± 16.07 (24.5-94.3)	0.7388
Intensidad del dolor (0-10)	8.03 ± 1.74 (4-10)	7.77 ± 1.48 (4-10)	0.4411
PHQ-9 (0-27)	17.28 ± 5.37 (7-27)	16.37 ± 6.50 (5-27)	0.4221
N Ideación suicida %	27 48.21%	27 50%	0.9999
ISI (0-28)	18.41 ± 5.84 (0-27)	18.90 ± 6.24 (1-28)	0.6674
Dolor abdominal	6.11 ± 2.66 (0-10)	6.22 ± 2.23 (0-10)	0.8069
Hinchazón abdominal	7.66 ±2.31 (0-10)	7.52 ± 1.94 (3-10)	0.7281
Meteorismo	7.37 ± 2.68 (0-10)	6.66 ± 2.51 (0-10)	0.1558
Ventosidades	6.50 ± 3.09 (0-10)	6.01± 3.15 (0-10)	0.4210

EVAs sintomatología gastrointestinal (0-10)	Estreñimiento	6.55 ± 3.66 (0-10)	6.18 ± 3.44 (0-10)	0.5884
	Diarrea	3.61 ± 3.93 (0-10)	3.53 ± 3.68 (0-10)	0.9234
	Náuseas	3.23 ± 3.20 (0-10)	3.41 ± 3.25 (0-10)	0.7762
	Eructos	4.26 ± 3.55 (0-10)	4.02 ± 3.09 (0-10)	0.6957
	Dispepsia	5.44 ± 3.32 (0-10)	7.24 ± 2.16 (0-10)	0.0042
SF-36 (0-100)	Función física	32.05 ± 18.56 (0-85)	32.78 ± 20.69 (0-80)	0.847
	Rol físico	8.92 ± 22.58 (0-100)	8.33 ± 21.72 (0-100)	0.8883
	Dolor	21.87 ± 21.09 (0-77.5)	18.70 ± 17.91 (0-57.5)	0.398
	Salud general	29.46 ± 16.28 (5-80)	27.78 ± 15.29 (0-70)	0.5769
	Vitalidad	19.19 ± 18.11 (0-100)	19.1 ± 15.66 (0-70)	0.9699
	Función social	36.74 ± 27.32 (0-100)	30.37 ± 23.33 (0-100)	0.1919
	Rol emocional	27.97 ± 39.58 (0-100)	27.15 ± 40.99 (0-100)	0.916
	Salud mental	43.50 ± 17.39 (8-80)	41.48 ± 22.20 (0-92)	0.5959

Los valores que se obtuvieron en ambos grupos se encuentran por encima de la media de población sana establecidos para cada uno de ellos. Los resultados medios obtenidos en el cuestionario FIQ-R fueron 73.11 en el grupo FM y 72.12 en el grupo FM+M, mientras que los valores medios en población general para este cuestionario están en torno a 56 (16). En cuanto a la intensidad del dolor, en un rango de 0 a 10 (siendo 10 el máximo dolor experimentado), observamos puntuaciones muy elevadas, 8 en el grupo FM y 7.8 en el grupo FM+M. Obtuvimos una puntuación de 17.3 en el grupo FM y 16.4 en el grupo FM+M en el cuestionario PHQ-9, encontrándose nuestros sujetos en el rango de depresión moderada-grave. Por otro lado, los valores obtenidos en el sueño también son altos, puntuando 18.4 en el grupo FM y 18.9 en el grupo FM+M, lo que indica la presencia de insomnio clínico moderado en ambos grupos.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables de valoración, a excepción de la dispepsia en la que se observó una mayor prevalencia en los sujetos que presentaban una comorbilidad fibromialgia/migraña.

DISCUSIÓN

Analizamos los datos basales de cada uno de los pacientes pertenecientes al estudio, estableciendo dos grupos de análisis que comparamos posteriormente: pacientes con fibromialgia (FM) y pacientes con fibromialgia asociada a migraña (FM+M) no encontrando diferencias significativas en ninguna de las variables de valoración expuestas, con excepción de la dispepsia, observándose una mayor prevalencia de esta alteración gastrointestinal en pacientes con fibromialgia y migraña comórbida (P=0.0042). En varios estudios se ha relacionado la presencia de migraña en pacientes con dispepsia, analizándose la relación entre la migraña y los trastornos gastrointestinales. En dos estudios realizados en Irán, Akhbari et al.

(23) y Hormati et al. (24), se evaluó la posible relación entre la cefalea y trastornos gastrointestinales en pacientes con dispepsia, observando que, de toda la muestra, un porcentaje relevante de pacientes presentaba migraña: el 43.61% en el estudio de Akhbari et al. y el 43.69% en el de Hormati et al. En ambos estudios se establece una conexión entre la dispepsia, la migraña, la presencia de Helicobacter Pylori, y la aparición de úlceras duodenales y úlceras gástricas (23,24). Otro estudio de Mei-Ling et al. (2015) evaluó la prevalencia de dispepsia en pacientes con cefalea partiendo con una muestra de 280 sujetos (93 casos con cefalea y 187 controles); se obtuvo una elevada prevalencia de dispepsia en los sujetos que padecían migraña y cefalea de tipo tensional, siendo mayor en los casos de migraña. Además, se observó que la sintomatología de la migraña se agravaba cuando, además, se padecía dispepsia (25). Los resultados obtenidos en nuestro estudio concuerdan con los expuestos en estos estudios, siendo la dispepsia un síntoma que se presenta con mayor intensidad en el grupo FM+M.

En nuestra muestra, se observa que, en los pacientes con fibromialgia y fibromialgia asociada a migraña, la calidad de vida se ve considerablemente disminuida, presentan alteraciones del sueño, depresión, dolor intenso, un gran número de enfermedades asociadas, numerosas alteraciones gastrointestinales y de los 110 sujetos analizados, el 51.92% del grupo FM y el 50% del grupo FM+M presentaban ideación suicida (el 54% del total de sujetos).

Observamos la presencia alteraciones importantes asociadas a estos pacientes, pero éstas no se vieron agravadas por la presencia adicional de migraña. En contraposición, varios estudios publicados reportan diferencias significativas en pacientes con comorbilidad migraña-fibromialgia frente a pacientes con fibromialgia.

En un estudio de Giamberardino et al. (26), se observó una mayor frecuencia de exacerbación de los síntomas de fibromialgia en presencia de migraña asociada, siendo esta aun mayor cuando la migraña era crónica. En este estudio analizaron el umbral de dolor ante estímulo eléctrico y ante presión; mostrando unos resultados interesantes: el umbral de dolor ante ambos estímulos era mayor en pacientes con migraña episódica, seguido de migraña crónica y el grupo con menor umbral de dolor era el de pacientes con fibromialgia y migraña comórbida, siendo el grupo de

fibromialgia y migraña crónica comórbida el que tenía el menor umbral del dolor (26). En otro estudio se observó que los pacientes con fibromialgia y migraña asociada presentaban mayor número de patologías médicas y psiquiátricas asociadas, tales como depresión, ansiedad, trastornos gastrointestinales (9), variables en las cuales no hemos hallado diferencias significativas en nuestro estudio. Por otro lado, en un estudio de Dawn A et al. (2005) encontramos resultados similares a los nuestros en cuanto al cuestionario SF-36, no hallándose diferencias significativas en ninguno de sus ítems entre pacientes con fibromialgia y pacientes con fibromialgia y cefalea (aunque no diferencia entre migraña con aura, sin aura, cefalea de tipo tensional u otros tipos de cefalea) (27).

En cuanto a la presencia de ideación suicida, en el presente estudio observamos el mismo resultado en pacientes con fibromialgia y fibromialgia asociada a migraña (FM+M= 27, FM=27). Tanto la fibromialgia (28,29) como la migraña (30) son patologías que se han visto asociadas a un mayor riesgo de conductas suicidas. En estudio de Hung-Yu et al. (2015) se compararon la ideación e intentos de suicidio en pacientes con migraña y pacientes con migraña asociada a fibromialgia, obteniendo como resultado que el riesgo de suicidio es mucho mayor en aquellos pacientes con ambas patologías registrándose, además, peores resultados en cuanto a calidad de sueño, ansiedad y depresión en estos sujetos (31). En la misma línea encontramos estudios en los que se establece una conexión entre el riesgo de suicidio y la migraña que se agrava al padecer además fibromialgia; aunque no se recoge el riesgo de suicidio en pacientes con fibromialgia y migraña asociada (32).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A El presente estudio tiene como principal limitación la obtención de datos a partir de un estudio realizado previamente, el cual iba orientado principalmente al análisis de la eficacia de un probiótico en pacientes con fibromialgia y trastornos gastrointestinales asociados. Asimismo, la muestra utilizada presenta sesgo ya que

los pacientes fueron reclutados de asociaciones de fibromialgia, a las cuales usualmente se adhieren los enfermos más graves.

Estas limitaciones, junto con la elevada comorbilidad con otras patologías en ambos grupos, podrían ser la causa por la que no hemos encontrado diferencias significativas entre ambos grupos en nuestro estudio.

CONCLUSIONES

No hemos hallado diferencias significativas en cuanto a la calidad de vida, sueño, depresión, dolor, presencia de ideación suicida ni trastornos gastrointestinales entre pacientes con fibromialgia y pacientes con fibromialgia y migraña comórbida, salvo por la mayor prevalencia de dispepsia en este último grupo.

Es de destacar, sin embargo, que ambas muestras presentaban una elevada comorbilidad con otras patologías, depresión, trastornos del sueño y baja calidad de vida.

nalizamos los datos basales de cada uno de los pacientes pertenecientes al estudio, estableciendo dos grupos de análisis que comparamos posteriormente: pacientes con fibromialgia (FM) y pacientes con fibromialgia asociada a migraña (FM+M) no encontrando diferencias significativas en ninguna de las variables de valoración expuestas

BIBLIOGRAFÍA

1. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain. 2008;137(3):473–477.

2. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011;152(Suppl.3):S2–15.

3. Ji R-R, Nackley A, Hu Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. Anesthesiology. 2018;129(2):343–366.

4. Yunus MB. Central Sensitivity Syndromes: An Overview. J Musculoskelet Pain. 2009;17(4):400–408.

5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(3):319–329.

6. Salaffi F, Puttini PS, Girolimetti R, Atzeni F, Gasparini S, Grassi W. Health-related quality of life in fibromyalgia patients: A comparison with rheumatoid arthritis patients and the general population using the SF-36 health survey. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(5 Suppl. 56).

7. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.

8. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: Epidemiology, impact, and risk factors for progression. Headache. 2005;45(Suppl. 1).

9. Vij B, Whipple MO, Tepper SJ, Mohabbat AB, Stillman M, Vincent A. Frequency of migraine headaches in patients with fibromyalgia. Headache. 2015;55(6):860–865.

10. Onder H, Hamamci M, Alpua M, Ulusoy EK. Comorbid fibromyalgia in migraine patients: clinical significance and impact on daily life. Neurol Res. 2019;41(10):909–915.

11. Penn IW, Chuang E, Chuang TY, Lin CL, Kao CH. Bidirectional association between migraine and fibromyalgia: Retrospective cohort analyses of two populations. BMJ Open. 2019;9(4):1–10.

12. Slim M, Calandre EP, Rico-Villademoros F. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. Rheumatol Int. 2015;35(3):433–444.

13. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. Semin Arthritis Rheum. 1981;11(1):151–171.

14. Van Hemert S, Breedveld AC, Rovers J, Vermeiden JPW, Witteman BJM, Smits MG, et al. Migraine associated with gastrointestinal disorders: Review of the literature and clinical implications. Front Neurol. 2014;5(NOV):1–7.

15. Salgueiro M, García-Leiva JM, Ballesteros J, Hidalgo J, Molina R, Calandre EP. Validation of a Spanish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR). Health Qual Life Outcomes. 2013;11(1):1–8.

16. Bennett RM, Friend R, Jones KD, Ward R, Han BK, Ross RL. The revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR): Validation and psychometric properties. Arthritis Res Ther. 2009;11(4):1–14.

17. Fernandez-Mendoza J, Rodriguez-Muñoz A, Vela-Bueno A, Olavarrieta-Bernardino S, Calhoun SL, Bixler EO, et al. The Spanish version of the Insomnia Severity Index: A confirmatory factor analysis. Sleep Med. 2012;13(2):207–210.

18. Omachi TA. Measuring Sleep in Rheumatologic Diseases: The ESS, FOSQ, ISI, and PSQI. Arthritis Care Res. 2011;63(011):S287–296.

19. Baader T, Molina JL, Venezian S, Rojas C, Farias R, Fierro-Freixenet C, et al. Validación y utilidad de la encuesta PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) en el diagnóstico de depresión en pacientes usuarios de atención primaria en Chile. Rev Chil Neuropsiquiatr. 2012;50(1):10–22.

20. Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionna. Arthritis Care Res. 2011;63(Suppl. 11):454–466.

21. Alonso J, Prieto L, Antó J. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. Med Clin Barc. 1995;104:771–776.

22. Ware JE. SF 36 Health Manual and Interpretation SF 36 Health. 1st ed. Boston, Massachussets: The Health Institute, New England Medical Center; 1993. 316 p.

23. Akbari N, Hormati A, Sharifipour E, Hejazi SA, Jafari F, Seyed Ali SA, et al. Migraine, dyspepsia, and Helicobacter pylori; zeroing in on the culprit. Iran J Neurol. 2019;18(1):19–24.

24. Hormati A, Akbari N, Mohammadbeigi A. Migraine and gastric disorders: Are they associated? J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci. 2019;24(60):18.

25. Tai MLS, Norhatta N, Goh KJ, Moy FM, Sujarita R, Asraff AA, et al. The impact of dyspepsia on symptom severity and quality of life in adults with headache. PLoS One. 2015;10(1):1–11.

26. Giamberardino MA, Affaitati G, Martelletti P, Tana C, Negro A, Lapenna D, et al. Impact of migraine on fibromyalgia symptoms. J Headache Pain. 2016;17(1).

27. Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE. Fibromyalgia and headache: An epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. Clin Rheumatol. 2005;24(6):595–601.

28. Wolfe F, Ablin J, Baker JF, Diab R, Guymer EK, Littlejohn GO, et al. All-cause and cause-specific mortality in persons with fibromyalgia and widespread pain: An observational study in 35,248 persons with rheumatoid arthritis, non-inflammatory rheumatic disorders and clinical fibromyalgia. Semin Arthritis Rheum. 2020;000:1–8.

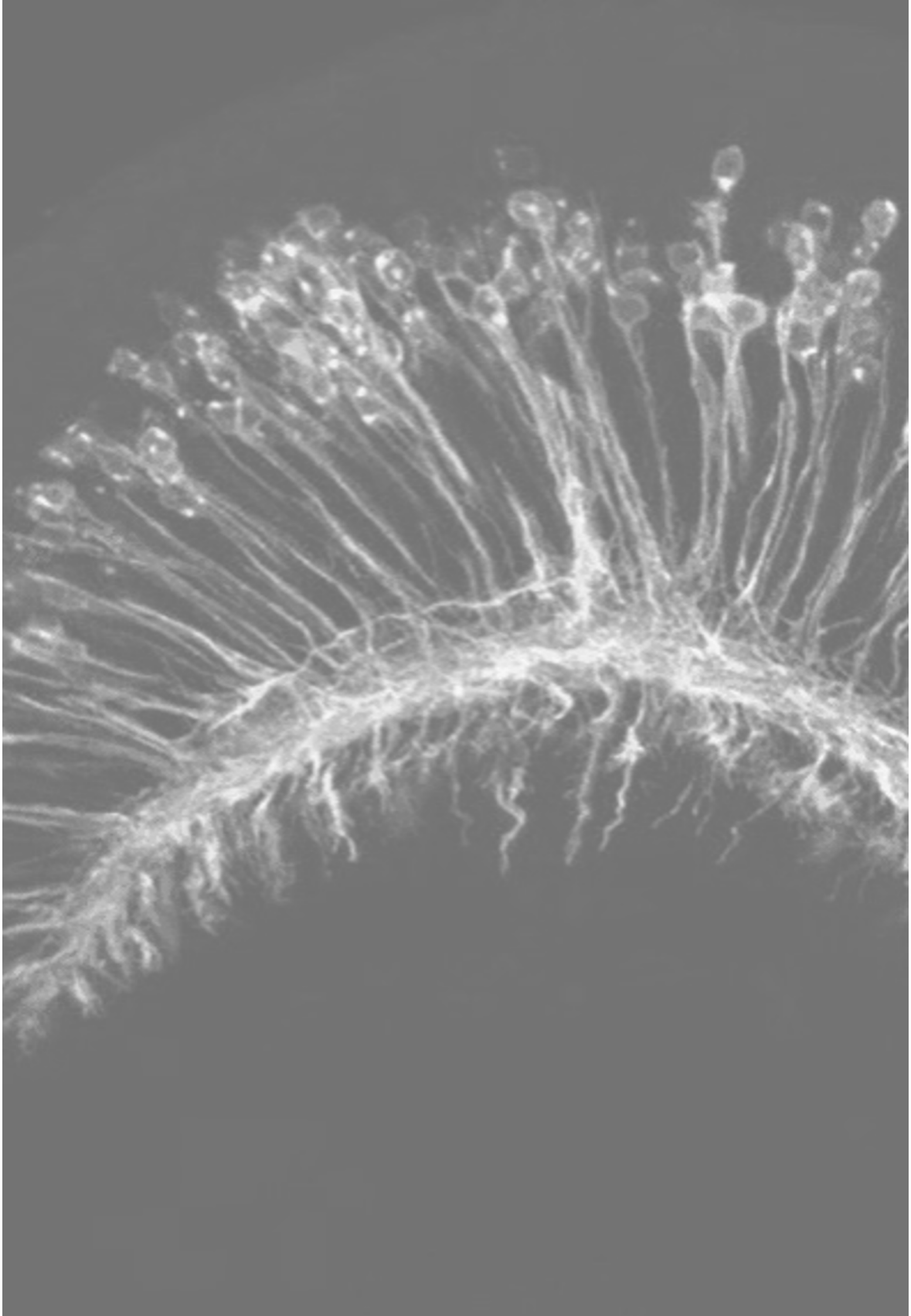
29. Calandre EP, Vilchez JS, Molina-Barea R, Tovar MI, Garcia-Leiva JM, Hidalgo J, et al. Suicide attempts and risk of suicide in patients with fibromyalgia: A survey in Spanish patients. Rheumatology. 2011;50(10):1889–1893.

30. Novic A, Kolve K, O'Dwyer S, De Leo D. Migraine and suicidal behaviors a systematic literature

review. Clin J Pain. 2016;32(4):351–364.

31. Liu HY, Fuh JL, Lin YY, Chen WT, Wang SJ. Suicide risk in patients with migraine and comorbid fibromyalgia. Neurology. 2015;85(12):1017–1023.

32. Kurth T, Scher AI. Suicide risk is elevated in migraineurs who have comorbid fibromyalgia. Neurology. 2015;85(12):1012–1013.



Capítulo 5

Evaluación de la contribución genética a la enfermedad de Parkinson

Alcantud JL, Ruz C, Pelegrina J, Bandrés-Ciga S, Barrero FJ, Vives F, Durán R.

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más importante a nivel mundial, y la primera en lo referente a trastornos del movimiento. La edad sigue siendo el principal factor de riesgo de la EP, y por tanto a medida que aumenta la esperanza de vida, también lo hace su incidencia. Además de la edad, hay otros factores que contribuyen a su desarrollo como pueden ser ambientales, metabólicos y genéticos. Estos últimoshan concentrado la atención de los investigadores en los últimos años, donde gracias al avance en técnicas de genotipado, es cada vez más fácil analizar e identificar nuevos genes implicados en la patología de la EP. La mayoría de los genes identificados hasta ahora siguen un patrón de herencia autosómico, ya sea dominante o recesivo, y son responsables de las formas monogénicas de la EP de tipo familiar, ya que suelen transmitirse a la descendencia y se encuentran localizados en familias y poblaciones concretas. Sin embargo, hay un número creciente de factores de riesgo genético, que aumentan la predisposición a su portador de desarrollar EP, pudiendo explicar así los casos esporádicos de la enfermedad en combinación con otros factores desencadenantes.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas son uno de los mayores problemas de la actualidad, ya que su incidencia es cada vez mayor. Estas enfermedades atienden a numerosas causas, entre las que destacan: problemas en el metabolismo proteico, alteraciones de las membranas celulares, estrés oxidativo, etc. Todas ellas conducen a un mismo punto: la muerte neuronal, un proceso progresivo que poco a poco va dañando el Sistema Nervioso Central.

Sin embargo, el factor determinante en estas enfermedades es la edad. El avance tecnológico y médico de los últimos años ha tenido como consecuencia directa un aumento significativo de la esperanza de vida en los países del primer mundo. Esto puede considerarse sin duda alguna un éxito; aunque, como es de esperar, conlleva también un aumento del riesgo de sufrir una enfermedad neurodegenerativa. Dentro de este tipo se encuentran enfermedades como: la enfermedad de Alzheimer (EA), la EP, la Esclerosis Lateral Amiotrófica, la Esclerosis Múltiple y la Demencia frontotemporal entre otras.

En este capítulo nos vamos a centrar en la EP. Descrita por primera vez en el año 1817 por James Parkinson, se trata de una enfermedad crónica que afecta principalmente al movimiento de la persona que la padece. Entre sus principales síntomas motores se encuentran: bradiquinesia (lentitud a la hora de realizar movimientos voluntarios y/o hablar), rigidez, temblores en reposo einestabilidad postural. Dichos síntomas motores suelen ser asimétricos, se van pronunciando conforme avanza la enfermedad y generalmente acaban produciendo discapacidad (1). La EP también presenta otros síntomas no motores como pueden ser hiposmia, depresión, disfunción cognitiva y/o demencia.

La enfermedad se produce por una pérdida de dopamina en el cerebro debido a la muerte de las neuronas productoras de dicho neurotransmisor en la sustancia negra. Comomarcadores patológicos de la enfermedad destacamos la presencia de cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy, agregados intracelulares constituidos principalmente porla proteína α-sinucleína. No solo se ven afectadas las neuronas de la sustancia negra, sino que también hay daños en otras zonas del cerebro, responsables de otros síntomas de la enfermedad que no están relacionados con el control motor.

Una de las grandes limitaciones de la EP es que no existe una técnica de imagen o análisis de laboratorio que permita un diagnóstico precoz. Su diagnóstico es exclusivamente clínico: comprende una evaluación de la historia clínica del paciente, exploraciones neurológicas y una batería de test adicionales, que pueden ser útiles para descartar otras posibles patologías con síntomas similares. La forma más exacta de saber si un paciente ha sufrido esta enfermedad es haciendo una evaluación patológica de su cerebro una vez haya fallecido. Sin embargo, los diagnósticos hechos por neurólogos durante la vida de los sujetos tienen un valor predictivo positivo de en torno al 76 % (2). Este porcentaje es aún mayor si en el diagnóstico intervienen especialistas en trastornos del movimiento, pudiendo llegar al 98% (3).

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, solamente superada por la EA. Es la primera que implica trastornos motores. Su prevalencia es de unos 100-300 por cada 100000 habitantes. Sin embargo, se estima que para el año 2030, debido al mencionado avance tecnológico y el consecuente envejecimiento de la población, esta cantidad se duplique (4).

La aparición de la enfermedad aumenta muy pronunciadamente con la edad. De esta manera, es muy raro presentarla antes de los 50 años, y una vez superados los 60 tanto la prevalencia como la incidencia aumentan progresivamente. En un estudio se vio la diferencia de prevalencia en personas de entre 50 y 59 años con respecto a otro grupo de 70 a 79 años; siendo de 107 por cada 100000 personas en el primer grupo, y 1087 de cada 100000 en el segundo (5).

Respecto a la diferencia entre hombres y mujeres, suelen verse más hombres afectados que mujeres. Se han intentado dar varias explicaciones a este hecho. Las teorías que más fuerza tienen hablan sobre una posible protección de los estrógenos, factores genéticos ligados al cromosoma X o que los hombres estadísticamente sufren una mayor exposición a factores que puedan desencadenar la enfermedad (6, 7).

En los últimos años se han llevado a cabonumerosos estudios que confirman la contribución de factores genéticos a la patogénesis de la EP. Es decir, la EP puede presentarse de manera esporádica, o también puede tener un componente hereditario, en cuyo caso se la denomina EP familiar.

Fue en el año 1997 cuando se identificaron por primera vez mutaciones responsables de esta enfermedad, presentes en el gen que codifica para la α-sinucleína (gen *SNCA*) (8). Esto supuso un antes y un después, ya que abría las puertas al estudio de la EP desde otra perspectiva como es la genética. Con el paso de los años se han ido identificando nuevos genes ligados a formas hereditarias de la enfermedad. Además, se han identificado numerosos factores genéticos de riesgo.

Hay numerosos genes implicados en las formas monogénicas de la EP. En función de cuales presenten mutaciones, podemos estar ante una EP con un patrón de herencia autosómica dominante, donde encontramos genes tales como *SNCA, LRRK2, VPS35, GCH1, TMEM230, GIGYF2, HTRA2, EIF4G1, CHCHD2* o *UCHL1*; o EP con un patrón de herencia autosómico recesivo, entre los que destacan *PRKN, PINK1, DJ1, ATP13A2, PLA2G6, FBXO7, DNAJC6* o *PODXL* (9). Es importante destacar que todas las formas monogénicas combinadas son capaces de explicar un 30% de las formas familiares de EP, mientras que sólo lo hacen en un 5% de las esporádicas (10).

El gran avance que ha habido en las tecnologías empleadas en la identificación de genes ha hecho posible que conocer el genoma de un individuo, es decir, genotiparlo, sea un proceso cada vez más rápido y barato. La primera vez que se consiguió fue en 2001, con la publicación del genoma humano completo. A partir de entonces, las técnicas para identificar nuevos genes han ido optimizándose. Esto ha permitido la inclusión de pruebas genéticas como parte del diagnóstico de algunas enfermedades, con el objetivo de identificar genes causantes y/o que predisponen a sufrir alguna enfermedad. De esta forma, si se detecta que una persona posee algún gen o mutación perjudicial, se consigue una mayor prevención o una optimización del tratamiento de dicha enfermedad.

Actualmente, se usan varias técnicas que permiten identificar dichos genes, y en función de la frecuencia con la que se presentan en la población y el riesgo que suponen para sufrir una enfermedad, puede usarse una u otra. Dichas técnicas son:

- Análisis de ligamiento. Se basa en el hecho de que genes que se localizan muy próximos entre sí dentro del cromosoma se heredan en bloque, ya que los loci permanecen juntos durante la meiosis. Consiste en mapear alguna característica fenotípica que sea fácil de localizar y esté asociada al gen de

interés y ver si se expresa o no. Es muy útil para casos dentro de la misma familia y en patrones de herencia mendeliana.

- Secuenciación del exoma. El exoma es la parte del ADN que se codifica, es decir, donde se encuentra la información genética. Dado que hay enfermedades en las que hay implicado más de un gen, el fundamento de esta técnica es secuenciar todas lassecuencias genéticasque constituyen el exoma del individuo para compararlas con secuencias de referencia previamente publicadas en bases de datos.
- GWAS. Sus siglas corresponden a "acrónimo de "Genome Wide Association Study" o "Estudio de asociación del genoma completo". Es de las técnicas que más información aporta. Consiste en analizar si variantes genéticas dentro de una población (normalmente SNPs) podrían estar asociadas con una enfermedad. Para ello, se compara la frecuencia alélica de una variante en un grupo significativo de pacientes y controles. Esta técnica constituye el primer paso en la detección de "genes candidatos", es decir, posibles genes implicados en el desarrollo de una enfermedad.

Además de las formas monogénicas de EP, los factores genéticos de riesgo son otra posible causa de la EP en combinación con otros factores, principalmente ambientales. Es en la identificación de éstos donde los GWAS mencionados anteriormente cobran especial importancia. Se calcula que, aunquese han descubierto muchos loci asociados a factores genéticos de riesgo, estos sólo aumentan en 1.2 a 1.5 el riesgo de sufrir EP (11). Es importante resaltar que en función del gen mutado, diferentes vías o estructuras neuronales se verán afectadas por lo que el proceso de la EP puede verse acelerado, haciendo que la edad de inicio de la enfermedad se vea reducida (12).

En la siguiente imagen se ve representada una línea temporal en la que se muestra la evolución de las variantes descubiertas gracias a la técnica GWAS a través del tiempo.

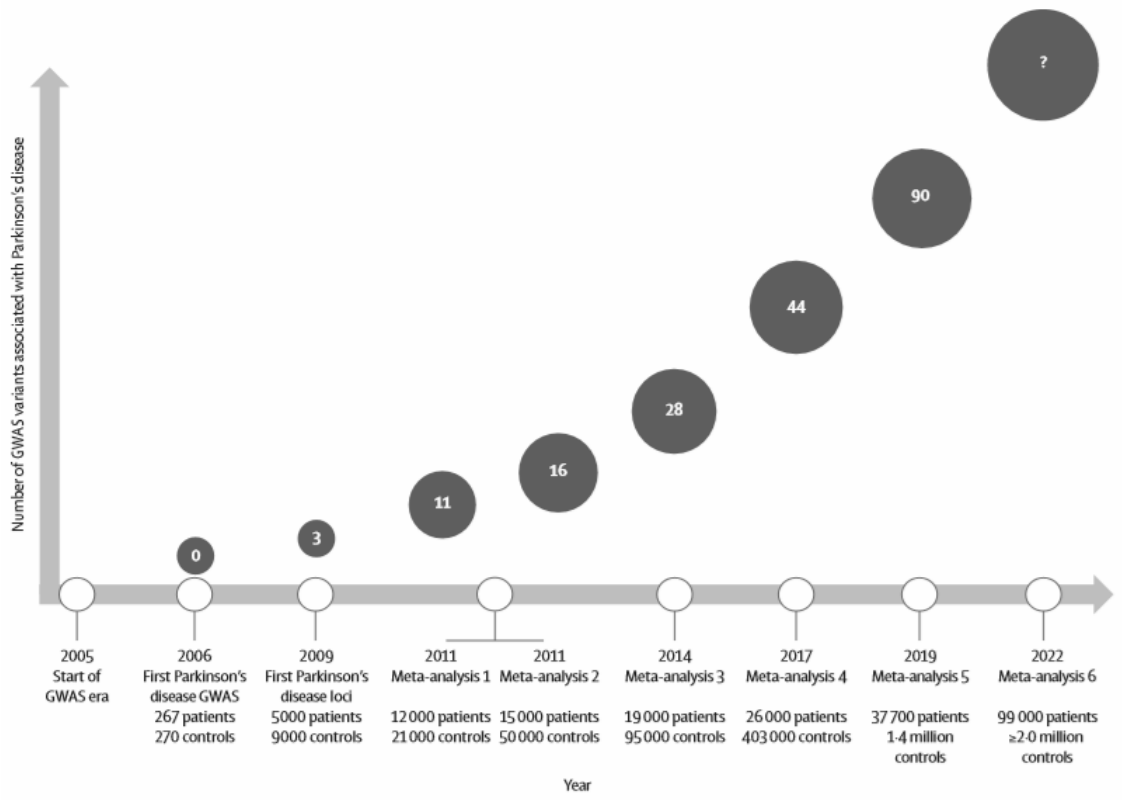


Fig 1. Descubrimientos genéticos sobre la EP usando GWAS a lo largo del tiempo. Tomada de: Blauwendraat, C., Nalls, M. A., & Singleton, A. B. (2020). The genetic architecture of Parkinson's disease. The Lancet Neurology, 19(2), 170-178.

A continuación, se enumeran tanto los genes como los factores genéticos de riesgo más relevantes encontrados.

- **ENFERMEDAD DE PARKINSON AUTOSÓMICA DOMINANTE**

Los genes afectados causantes destacados son:

SNCA. Gen que codifica para la proteína α-sinucleína. La mutación puntual más importante es la sustitución de una Alanina por una Treonina, en la posición 53 del exón 4. Esta mutación fue descubierta en 1997 en una familia italiana y posteriormente en tres familias griegas usando análisis de ligamiento (8). Al poco de descubrir la implicación de este gen con la enfermedad, se vio también que la α-sinucleína era el principal constituyente de los cuerpos de Lewy, que son una de las principales "marcas" o "identificativos" de la EP (13). Este gen codifica una pequeña

proteína de 140 aminoácidos que puede presentarse en varios estados: desde oligómeros de bajo peso molecular hasta fibrillas amiloides de alto peso molecular que se encuentran en los cuerpos de Lewy. Esta proteína se localizaprincipalmente en el citosol, donde se une a balsas lipídicas, en una interacción que es necesaria para el correcto funcionamiento de las sinapsis, ya que tiene un papel crucial en la circulación de vesículas (14, 15). Además de la mutación descrita, se han visto otras mutaciones de cambio de sentido en dos familias, una en Alemania y otra en el País Vasco. Por otra parte, también se han detectado duplicaciones y triplicaciones de la región que contiene la mutaciónen varias familias (16).

LRRK2. Las mutaciones en este gen, que codifica para una proteína llamada dardarina, son la causa más común de EP familiar. En este caso, el gen se encuentra en el cromosoma 12, y se localizó también mediante análisis de ligamiento en una gran familia japonesa en la que varios miembros presentaban una EP de inicio tardío con características similares, y posteriormente, el locus fue encontrado también en varias familias europeas (17). Se trata de una larga proteína de 2527 aminoácidos perteneciente a la familia de las proteínas ROCO. Está ampliamente expresada en cuerpos de Lewy del tronco cerebral, donde está asociada con el retículo endoplásmico de neuronas dopaminérgicas. La proteína consta de un dominio COR y ROC con actividad GTPasa y un dominio Serina/Treoninakinasa que constituyen un núcleo enzimático y característico de esta proteína. Las mutaciones en este gen afectan mayoritariamente al dominio kinasa de la proteína (la más común aumenta su actividad), repercutiendo en el metabolismo de muchas proteínas como la α-sinucleína, favoreciendo acúmulos de ésta (18). Esta proteína está implicada en numerosas funciones, como autofagia, movimiento del citoesqueleto, cascadas de kinasas o función mitocondrial (19). La mutación más común es un cambio en la Glicina de la posición 2019 por una Serina (también se ha visto en formas esporádicas de la enfermedad) (20).

Hasta la fecha, se han encontrado más de 100 mutaciones sin sentido y de cambio de sentido en este gen, aunque solo hay pruebas sólidas de su patogenicidad para un pequeño porcentaje.

VPS35. Fue descubierto en 2011 usando técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS). Codifica para una proteína que forma parte del retrómero, un complejo multiproteico celular encargado del reciclaje de receptores

transmembrana a través de endosomas hasta el aparato de Golgi (21). La mutación consiste en el cambio de un Aspartato en la posición 620 por una Asparagina. Esta es la única mutación demostrada que tiene consecuencias patológicas. Se descubrió en una familia austriaca con 16 personas afectadas de una variante de parkinsonismo de herencia dominante y de inicio tardío. Se compararon los exomas de dos primos segundos afectados para ver qué mutaciones tenían en común y solamente se encontró la mencionada anteriormente. Se buscó en un grupo de 650 controles y no se encontró en ningún otro paciente. En todos los miembros afectados de esa familia se manifestó igual: una EP de inicio tardío que seguía un patrón de herencia mendeliana dominante (22). Es precisamente la disfunción de este complejo lo que apunta a ser el responsable de la relación entre este gen y la neurodegeneración, ya que la proteína por sí sola fuera del retrómero, es rápidamente degradada (23). Entre los receptores que se ven reciclados por la acción del retrómero se encuentra el receptor de dopamina D1 (DRD1) (24). Las personas con esta mutación tienen alterado el tráfico de la Catepsina D, una proteína implicada en la degradación de α-sinucleína (25).

Además de esta mutación, se han encontrado numerosos polimorfismos en este gen como L774M, P316S, R524W o G51S entre otros muchos. Sin embargo, aún no están relacionados definitivamente con la EP (26).

Por último, desde el año 2005 se han ido realizando numerosos experimentos que han mostrado una relación entre el nivel de expresión de VPS35 y la EA (27). Por ejemplo, se vio un aumento en los depósitos de β- amiloide en ratones knockout para el VPS35 (28); otros estudios reflejan una actividad anormal de la microglía y del desarrollo hipocampal, síntomas también vistos en la EA (29). Cabe destacar que en estos casos, no se debe a una mutación en este, sino a su expresión.

- **ENFERMEDAD DE PARKINSON AUTOSÓMICA RECESIVA**

Las mutaciones que aparecen a continuación suelen causar una EP de inicio muy temprano, llegando a veces a presentarse en la adolescencia. Estos tipos de EP son bastante raros y por lo general, los fenotipos asociados a estas mutaciones son diferentes a los que presentan los pacientes con EP esporádica. Estos casos que se presentan a tan temprana edad suelen avanzar de una manera más lenta que las causadas por genes que siguen un patrón de herencia dominante o las esporádicas,

y también, a diferencia de estas, en las autopsias a cerebros que han sufrido EP de inicio temprano no siempre se encuentran depósitos de α-sinucleína (30).

Destacan los siguientes genes:

PARKIN: Fue el segundo gen identificado como causa de EP y el primero que se heredaba siguiendo un patrón autosómico recesivo. Este gen es uno de los más largos del genoma humano y codifica para una ubiquitinligasa de 465 aminoácidos. La mutación más importante se trata de una deleción homocigótica de los exones 3 -7 en dicho gen. Ocasiona un inicio temprano de la enfermedad bastante agresivo, incluso antes de los 20 años de edad. Se calcula que la mitad de la gente que sufre EP familiar de inicio temprano con menos de 58 años posee esta mutación (31). Las mutaciones en este gen son la primera causa de parkinsonismo autosómico recesivo juvenil (AJRP). Se han identificado además mutaciones en los 12 exones del gen repartidas por todo el mundo, consistentes en mutaciones puntuales y reordenamiento de exones. Son alrededor de 147, de las cuales un tercio son sustituciones, el 12% son deleciones y el resto, algo más de la mitad, afectan a más de un exón (32). Hay casos que presentan una mutación en heterocigosis en este gen (sólo uno de los alelos mutados) en EP esporádicas, lo cual podría explicarse mediante una pérdida parcial de la función de la proteína codificada por este gen.

De hecho, se hicieron estudios para tratar de corroborar esto y los resultados que se obtuvieron fueron contradictorios. Dada la longitud del gen y la amplia diversidad de mutaciones posibles, se plantea que haya alguna mutación en el segundo alelo que no haya sido aún detectada en estos casos (33).

La patología de la EP producida por mutaciones en este gen suele caracterizarse por una gran pérdida de neuronas en la sustancia negra, patologías relacionadas con la proteína Tau y una falta de cuerpos de Lewy post-mortem. La falta de cuerpos de Lewy en estos pacientes, siendo éstos un marcador de la enfermedad, podría explicarse por el inicio temprano en el que se desarrolla la EP. Es más, algunos pacientes que presentaban mutaciones en *Parkin* y tenían cuerpos de Lewy solían vivir una media de 20 años más (34).

Uno de los dominios de esta proteína interacciona con la enzima E2, clave en el proceso de ubiquitinización y posterior degradado proteico. Una de las mutaciones patogénicas, p.T240R, interrumpe dicho proceso. Esta proteína es citosólica, excepto cuando se produce daño mitocondrial, en cuyo caso es fosforilada

por PINK1, que es otra proteína codificada por un gen implicado en la EP. Tras dicha fosforilación, es traslocada a la superficie mitocondrial para el reciclaje de las proteínas de su membrana. Esto ofrece una explicación a la relación entre la disfunción mitocondrial y la EP, ya que con esta proteína inactivada, no podrían repararse dichos orgánulos (35).

PINK1: Se encuentra en una pequeña región de apenas 13 cM de longitud en el cromosoma 1. Se han encontrado más de 10 mutaciones en este gen que causan una EP de inicio temprano. Un ejemplo es el cambio de una Glicina en la posición 309 por un Aspartato. Este gen codifica una kinasa mitocondrial de 581 aminoácidos, responsable de mediar en la mitofagia de mitocondrias dañadas (36). Todas las mutaciones en este gen son la segunda causa de aparición de EP autosómica recesiva. Los pacientes de este grupo no presentan signos de demencia (37). Un estudio de 2017 mostró que portar una copia de una mutación bastante rara en este gen (cambio de una glicina en la posición 411 por una serina) aumenta mucho más que otras variantes el riesgo de sufrir EP (38). Dicha mutación disminuye de forma notoria la actividad kinasa en neuronas de la proteína codificada por este gen y adelanta el inicio de la EP. Además, pacientes que portan esta mutación en heterocigosis presentan un parkinsonismo leve.

Una característica importante de la proteína codificada por este gen, es que cuando se sobreexpresa la variante sana, es capaz de rescatar a la célula de una apoptosis inducida por estrés a través de la vía mitofágica. Es decir, este gen es esencial en la supervivencia de la célula y supone una posible terapia para pacientes con una EP de inicio temprano que posean esta mutación (35). Por último, hay que señalar la identificación de una mutación en dos familias italianas, que tras analizarlas, se vio quepresentaban un haplotipo (conjunto de genes que se hereda en bloque) común y compartían ancestro (39).

DJ-1: Las mutaciones, tanto homocigóticas como heterocigóticas en este gen son muy raras y responsables de casi el 2% de los casos de parkinsonismo juvenil de herencia autosómica recesiva (40). La primera mutación se encontró en Holanda, y más adelante se encontró en dos familias europeas más, constituyendo este gen como el tercero asociado a una EP autosómica recesiva. Se han identificado tanto deleciones homocigotas de exones como una mutación sin sentido muy conservada, p.L166P. La consecuencia es una pérdida de la función de la proteína que codifica.

Se manifiesta con un inicio de la enfermedad a mitad de la veintena de edad, sensible a levodopa, muy similar a las manifestaciones de las mutaciones anteriores (*PARKIN* y *PARK1*) (41). La proteína *DJ-1* es una peptidasa implicada en la protección celular contra el estrés oxidativo y en el mantenimiento de un nivel óptimo de la función dopaminérgica en la vía nigroestriatal (42).

Además, se ha visto que tiene actividad chaperona y puede inhibir la agregación de α-sinucleína, clave en la formación de cuerpos de Lewy (43). También se cree que puede estar implicada en la regulación transcripcional de genes neuroprotectores y antiapoptóticos. Tanto *DJ-1* como *PINK1* interactúan para proteger a la célula del estrés oxidativo. Los estudios más recientes también atribuyen a *DJ-1*un papel en la regulación transcripcional de *PINK1* (44).

ATP13A2. Las mutaciones en este gen (muy poco frecuentes) causan un tipo raro de EP llamado desorden de Kufor-Rakeb, caracterizado por un inicio juvenil, baja respuesta a levodopa y otras características poco comunes. Se han visto hasta 11 familias con distintos tipos de mutaciones en las que la severidad varía de unas a otras en función de la mutación (45). El gen codifica para una proteína de 1185 aminoácidos de la familia de las ATPasas. Está implicada en movimientos vacuolares, salud mitocondrial y en la protección de la célula frente a metales tóxicos. Una sobreexpresión de esta proteína rescata a la neurona de una acumulación de α-sinucleína (46).

PLA2G6. Varias mutaciones sin sentido en este gen producen un parkinsonismo sensible a levodopa con distonía, y en la mayoría de casos, acumulaciones de hierro en el cerebro (47). Este gen codifica para una proteína de 806 aminoácidos llamada Fosfolipasa A, encargada de hidrolizar glicerofosfolípidos, interviniendo en vías de señalización intracelular (48). Se ha demostrado que una disfunciónde esta proteína, fruto de las mutaciones, ocasiona daños mitocondriales y neurodegeneración (49).

FBXO7. La primera mutación en este gen fue identificada gracias al análisis de ligamiento y posterior secuenciación en una familia iraní con síntomas similares, tales como paraplejia espástica de inicio temprano que acabó desembocando en un parkinsonismo sensible a levodopa que afectaba al sistema piramidal. Poco después se vieron otras mutaciones en individuos de otras dos familias con síntomas similares (50). Este gen codifica para la proteína 7 de caja F de 443 aminoácidos.

Interviene junto a *PARK1* y *Parkin* en el mantenimiento mitocondrial y la mitofagia, por lo que una mutación en este gen origina un fallo mitocondrial que acaba desencadenando el proceso neurodegenerativo (51).

DNJAC6. Codifica para la auxilina. Se trata de una proteína asociada a la clatrina específica de neuronas y muy abundante en las terminales nerviosas, lo que parece indicar que juega un papel muy importante en el reciclaje de vesículas sinápticas. La auxilina es una co-chaperona que recluta a Hsc70 a la vesícula revestida de clatrina para su desensamblaje (52). Si esta proteína es defectuosa, esto puede causar una alteración en el tráfico vesicular, pudiendo desembocar en un parkinsonismo. Una mutación causante de la EP es la p.Q734X, la sustitución de una glutamina en la posición 734 por otro aminoácido indeterminado. Se localizó en dos hermanos que presentaron EP de inicio temprano y la principal teoría de su efecto es la eliminación de 180 residuos del dominio C-terminal, originando una proteína defectuosa (53).

- **FACTORES DE RIESGO GENÉTICO**

Además de las mutaciones en los genes que contribuyen a las formas monogénicas de la EP, existen múltiples factores de riesgo genético que aumentan la predisposición a desarrollarla, generalmente en combinación con otros factores como los ambientales. Estos han sido identificados gracias a técnicas como el GWAS. Su efecto sobre el riesgo genético puede cuantificarse con estudios de asociación genética (54). A continuación, resaltamos los más importantes:

α-sinucleína. Como se ha mencionado anteriormente, mutaciones en este gen ocasionanuna EP familiar. A raíz de este descubrimiento, se estudió la variabilidad del gen para ver si estaba también asociado con riesgo para desarrollarEP esporádica. Se vio que la frecuencia de un polimorfismo en la región promotora del gen *SNCA* era significativamente diferente entre pacientes con EP y controles sanos. En concreto, el riesgo de sufrir EP era casi 13 veces mayor (55). Aunque esto no se consiguió replicar, en otro estudio se analizóla variabilidad entre los distintos alelos del promotor del gen *SNCA* y el riesgo de EP a través deun metaanálisis. En él se muestra una asociación inequívoca entre la variabilidad del gen y el desarrollo de EP (56). Gracias a numerosos análisis mediante la técnica GWAS se han identificadovariosSNPs significativos, al menos tres, asociados a un aumento del

riesgo de sufrir EP (57). Dado que el locus de *SNCA* puede presentar diferentes variantes genéticasrelacionadas con la enfermedad, una pregunta interesante a plantear es si dichas variantes influyen de igual manera en el desarrollo de la EP, o si por el contrario, cada polimorfismo tiene un mecanismo de acción diferente (33).

LRRK2. Al igual que en el caso anterior, la identificación de mutaciones en el gen *LRRK2* como causa monogénica de EP familiar condujo a examinar otrasvariantes de este gen comunes en varias poblaciones. Una variante, la p.G2385R, presente en el 5% de la población, dobla el riesgo de sufrir EP en aquellos que la tienen (58). Fue encontrada en multitud de países asiáticos como Singapur, China, Taiwán, Korea o Japón. Otro ejemplo es la p.R1628P, que también duplica el riesgo de EP, encontrada en Taiwan o Vietnam (59). Este locus se ha identificado también en población caucásica mediante GWAS, aunque en esta zona geográfica está menos estudiado, por lo que se requieren futurosestudios.La variante p.G2385R, localizada en el dominio WD40 del extremo C- terminal de la proteína muestra una menor estabilidad que otras variantes, ya que este polimorfismo afecta a su estructura, pero al mismo tiempo aumenta su afinidad por una proteína que le confiere mayor estabilidad, por lo que se cree que gracias a esto es por lo que esta variante se considera "solo" un factor de riesgo, y no una variante más penetrante como los SNPs vistos con anterioridad que sí son responsables de una forma monogénica de la EP (60).

Glucocerebrosidasa (*GBA*). Mutaciones en homocigosis en este gen son responsables del desarrollo de una enfermedadde almacenamiento lisosomalde herencia autosómica recesiva,llamada la enfermedad de Gaucher. Este gen codifica para una proteína integral de membrana, la enzimaβ-glucocerebrosidasa, necesaria para degradar glucocerebrósidos en glucosa y ceramida. Se ha observado que una reducción de su actividad en tejido cerebral resulta en un aumento en la agregación de α-sinucleína (61). Se observó que un porcentaje de pacientes con enfermedad de Gaucher presentaban parkinsonismo, sosteniendo la hipótesis de que la deficiencia en *GBA* conduce a una predisposición al desarrollo de EP (62). Posteriormente se demostró que la presencia de mutaciones en heterocigosis en este gen incrementaba el riesgo de sufrir EP (63). Más adelante, un metaanálisis realizado a los datos existentes hasta la fecha mostró que en poblaciones judías asquenazíes la frecuencia de dos mutaciones comunes en*GBA*, las p.N370S y la p.L444P se encontraban en un

15% y 3% respectivamente en pacientes con EP, mientras que en diferentes poblaciones judías el porcentaje era menor del 3% y en controles no superaba el 1% (64). Una simple mutación en este gen aumentaba en 5 veces el riesgo de sufrir EP, mientras que era despreciable respecto a la enfermedad de Gaucher. Las dos mutaciones analizadas además estaban ligadas a sufrir demencia con cuerpos de Lewy yEP con demencia (65). Las mutaciones en *GBA* están asociadas a un inicio más temprano de la EP (66).

Proteína Nucleolar Mesencefálica (*MIDN*). Descubierta en el año 2000, se trata de una proteína implicada en la regulación de la neurogénesis. Posee un dominio similar a la ubiquitina en el extremo N-terminal; y una señal de localización nucleolar en el C-terminal (67). En un estudio llevado a cabo en Japón en 2017 se vio que había una pérdida en el número de copias de este gen en pacientes de EP esporádica respecto a controles sanos (68). Por otro lado, en 2019, Y. Obara et al replicaron el experimento, esta vez en población británica, arrojando resultados similares que parecen confirmar que la relación entre *MIDN* y la EP, confirmando que se trata de un factor de riesgo genético universal (69).

CONCLUSIÓN

Es indiscutible cómo la genética ha contribuido enormemente en conocer la etiología de la EP. Se han identificado muchos genes responsables de sufrir la enfermedad o, al menos, de aumentar el riesgo de ello. Es interesante ver cómo varias de estas mutaciones tienen diferentes variantes distribuidas por toda la población, lo cual indica la variabilidad entre poblaciones y a la vez la similitud entre individuos de la misma especie: diferentes mutaciones en un mismo gen pueden producir los mismos efectos.Sin embargo, las formas familiares de la EP son raras y aún no hay ninguna forma de tratamiento eficaz desarrollada para frenar el avance de la EP o evitarlo. Además, aunque ya hay identificados numerosos factores genéticos de riesgo, aún quedan muchos más por identificar, y es ahí donde técnicas como GWAS o técnicas de genotipado de nueva generación han de intervenir para ampliar nuestros conocimientos sobre estas enfermedades tan complejas como lo son las neurodegenerativas y permitirnos así intervenir de una manera más eficaz ante este problema que cada vez más afecta a nuestra sociedad. Otra vía de acción

podría ser la realización de estudios a pacientes con mutaciones causantes de EP con objetivo de encontrar una nueva terapia dirigida a una causa genética particular, como se está haciendo con inhibidores del dominio kinasa de LRRK2 (70); o bien estudios focalizados en portadores que no manifiestan la EP, de cara a una posible terapia presintomática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Goetz, C. G., Marin, C., Kordower, J. H., Rodriguez, M., ... & Halliday, G. (2010). Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. Nature medicine, 16(6), 653-661.

2. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 55(3), 181-184.

3. Horvath, J., Burkhard, P. R., Bouras, C., &Kövari, E. (2013). Etiologies of P arkinsonism in a Century-Long Autopsy-Based Cohort. Brain pathology, 23(1), 28-33.

4. Dorsey, E., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., ... & Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology, 68(5), 384-386.

5. Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. D. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Movement disorders, 29(13), 1583-1590.

6. Wooten, G. F., Currie, L. J., Bovbjerg, V. E., Lee, J. K., &Patrie, J. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 75(4), 637-639.

7. Taylor, K. S. M., Cook, J. A., &Counsell, C. E. (2007). Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 78(8), 905-906.

8. Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., ... &Stenroos, E. S. (1997). Mutation in the α-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science, 276(5321), 2045-2047.

9. Lunati, A., Lesage, S., & Brice, A. (2018). The genetic landscape of Parkinson's disease. Revue neurologique, 174(9), 628-643.

10. Kumar, K. R., Djarmati-Westenberger, A., &Grünewald, A. (2011). Genetics of Parkinson's disease. Seminars in Neurology, 31(5),433-440.

11. Labbé, C., & A Ross, O. (2014). Association studies of sporadic Parkinson's disease in the genomic era. Current genomics, 15(1), 2-10.

12. Blauwendraat, C., Nalls, M. A., & Singleton, A. B. (2020). The genetic architecture of Parkinson's disease. The Lancet Neurology, 19(2), 170-178.

13. Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997). α-Synuclein in Lewy bodies. Nature, 388(6645), 839-840.

14. Fortin, D. L., Troyer, M. D., Nakamura, K., Kubo, S. I., Anthony, M. D., & Edwards, R. H. (2004). Lipid rafts mediate the synaptic localization of α-synuclein. Journal of Neuroscience, 24(30), 6715-6723.

15. Burré, J., Sharma, M., Tsetsenis, T., Buchman, V., Etherton, M. R., &Südhof, T. C. (2010). α-Synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. Science, 329(5999), 1663-

1667.

16. Ibáñez, P., Lesage, S., Janin, S., Lohmann, E., Durif, F., Destée, A., ... &Agid, Y. (2009). α-Synuclein gene rearrangements in dominantly inherited parkinsonism: frequency, phenotype, and mechanisms. Archives of neurology, 66(1), 102-108.

17. Zimprich, A., Biskup, S., Leitner, P., Lichtner, P., Farrer, M., Lincoln, S., ... &Stoessl, A. J. (2004). Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. Neuron, 44(4), 601-607.

18. Greggio, E. (2012). Role of LRRK2 kinase activity in the pathogenesis of Parkinson's disease.

19. Beilina, A., Rudenko, I. N., Kaganovich, A., Civiero, L., Chau, H., Kalia, S. K., ... & Ding, J. (2014). Unbiased screen for interactors of leucine-rich repeat kinase 2 supports a common pathway for sporadic and familial Parkinson disease. Proceedings of the National Academy of Sciences, 111(7), 2626-2631.

20. Guedes, L. C., Ferreira, J. J., Rosa, M. M., Coelho, M., Bonifati, V., & Sampaio, C. (2010). Worldwide frequency of G2019S LRRK2 mutation in Parkinson's disease: a systematic review. Parkinsonism & related disorders, 16(4), 237-242.

21. Trousdale, C., & Kim, K. (2015). Retromer: Structure, function, and roles in mammalian disease. European journal of cell biology, 94(11), 513-521.

22. Zimprich, A., Benet-Pagès, A., Struhal, W., Graf, E., Eck, S. H., Offman, M. N., ... &Rossle, S. C. (2011). A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. The American Journal of Human Genetics, 89(1), 168-175.

23. Follett, J., Bugarcic, A., M Collins, B., & D Teasdale, R. (2017). Retromer's role in endosomal trafficking and impaired function in neurodegenerative diseases. Current Protein and Peptide Science, 18(7), 687-701.

24. Wang, C., Niu, M., Zhou, Z., Zheng, X., Zhang, L., Tian, Y., ... & Zhang, Y. W. (2016). VPS35 regulates cell surface recycling and signaling of dopamine receptor D1. Neurobiology of aging, 46, 22-31.

25. Cullen, V., Lindfors, M., Ng, J., Paetau, A., Swinton, E., Kolodziej, P., ... &Myllykangas, L. (2009). Cathepsin D expression level affects alpha-synuclein processing, aggregation, and toxicity in vivo. Molecular brain, 2(1), 5.

26. Rahman, A. A., & Morrison, B. E. (2019). Contributions of VPS35 Mutations to Parkinson's Disease. Neuroscience, 401, 1-10.

27. Small, S. A., Kent, K., Pierce, A., Leung, C., Kang, M. S., Okada, H., ... & Kim, T. W. (2005). Model-guided microarray implicates the retromer complex in Alzheimer's disease. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 58(6), 909-919.

28. Wen, L., Tang, F. L., Hong, Y., Luo, S. W., Wang, C. L., He, W., ... & Zhang, Q. G. (2011). VPS35 haploinsufficiency increases Alzheimer's disease neuropathology. Journal of Cell Biology, 195(5), 765-779.

29. Appel, J. R., Ye, S., Tang, F., Sun, D., Zhang, H., Mei, L., &Xiong, W. C. (2018). Increased microglial

activity, impaired adult hippocampal neurogenesis, and depressive-like behavior in microglial VPS35-depleted mice. Journal of Neuroscience, 38(26), 5949-5968.

30. N Hauser, D., T Primiani, C., & R Cookson, M. (2017). The Effects of Variants in the Parkin, PINK1, and DJ-1 Genes along with Evidence for their Pathogenicity. Current Protein and Peptide Science, 18(7), 702-714.

31. Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., ... & Shimizu, N. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. nature, 392(6676), 605-608.

32. Grünewald, A., Voges, L., Rakovic, A., Kasten, M., Vandebona, H., Hemmelmann, C., ... &Pramstaller, P. P. (2010). Mutant Parkin impairs mitochondrial function and morphology in human fibroblasts. PloS one, 5(9), e12962.

33. Reed, X., Bandrés-Ciga, S., Blauwendraat, C., & Cookson, M. R. (2019). The role of monogenic genes in idiopathic Parkinson's disease. Neurobiology of disease, 124, 230-239.

34. Doherty, K. M., & Hardy, J. (2013). Parkin disease and the Lewy body conundrum. Movement Disorders, 28(6), 702.

35. Narendra, D. P., Jin, S. M., Tanaka, A., Suen, D. F., Gautier, C. A., Shen, J., ... &Youle, R. J. (2010). PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. PLoSBiol, 8(1), e1000298.

36. Kane, L. A., Lazarou, M., Fogel, A. I., Li, Y., Yamano, K., Sarraf, S. A., ... &Youle, R. J. (2014). PINK1 phosphorylates ubiquitin to activate Parkin E3 ubiquitin ligase activity. Journal of Cell Biology, 205(2), 143-153.

37. Ibánez, P., Lesage, S., Lohmann, E., Thobois, S., Michele, G. D., Borg, M., ... & Brice, A. (2006). Mutational analysis of the PINK1 gene in early-onset parkinsonism in Europe and North Africa. Brain, 129(3), 686-694.

38. Puschmann, A., Fiesel, F. C., Caulfield, T. R., Hudec, R., Ando, M., Truban, D., ... &Swanberg, M. (2017). Heterozygous PINK1 p. G411S increases risk of Parkinson's disease via a dominant-negative mechanism. Brain, 140(1), 98-117.

39. Valente, E. M., Abou-Sleiman, P. M., Caputo, V., Muqit, M. M., Harvey, K., Gispert, S., ... & Albanese, A. (2004). Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. Science, 304(5674), 1158-1160.

40. Kalinderi, K., Bostantjopoulou, S., &Fidani, L. (2016). The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. Acta Neurologica Scandinavica, 134(5), 314-326.

41. Bonifati, V., Rizzu, P., Squitieri, F., Krieger, E., Vanacore, N. A., Van Swieten, J. C., ... &Heutink, P. (2003). DJ-1 (PARK7), a novel gene for autosomal recessive, early onset parkinsonism. Neurological sciences, 24(3), 159-160.

42. Canet-Avilés, R. M., Wilson, M. A., Miller, D. W., Ahmad, R., McLendon, C., Bandyopadhyay, S., ... & Cookson, M. R. (2004). The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. Proceedings of the National Academy of Sciences, 101(24), 9103-9108.

43. Shendelman, S., Jonason, A., Martinat, C., Leete, T., &Abeliovich, A. (2004). DJ-1 is a redox-dependent molecular chaperone that inhibits α-synuclein aggregate formation. PLoSBiol, 2(11), e362.

44. Requejo-Aguilar, R., Lopez-Fabuel, I., Jimenez-Blasco, D., Fernandez, E., Almeida, A., & Bolaños, J. P. (2015). DJ1 represses glycolysis and cell proliferation by transcriptionally up-regulating Pink1. Biochemical Journal, 467(2), 303-310.

45. Park, J. S., Blair, N. F., & Sue, C. M. (2015). The role of ATP13A2 in Parkinson's disease: clinical phenotypes and molecular mechanisms. Movement Disorders, 30(6), 770-779.

46. Kong, S. M., Chan, B. K., Park, J. S., Hill, K. J., Aitken, J. B., Cottle, L., ... & Cooper, A. A. (2014). Parkinson's disease-linked human PARK9/ATP13A2 maintains zinc homeostasis and promotes α-Synuclein externalization via exosomes. Human molecular genetics, 23(11), 2816-2833.

47. Yoshino, H., Tomiyama, H., Tachibana, N., Ogaki, K., Li, Y., Funayama, M., ... & Hattori, N. (2010). Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. Neurology, 75(15), 1356-1361.

48. Balsinde, J., & Balboa, M. A. (2005). Cellular regulation and proposed biological functions of group VIA calcium-independent phospholipase A2 in activated cells. Cellular signalling, 17(9), 1052-1062.

49. Kinghorn, K. J., Castillo-Quan, J. I., Bartolome, F., Angelova, P. R., Li, L., Pope, S., ... & Hardy, J. (2015). Loss of PLA2G6 leads to elevated mitochondrial lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction. Brain, 138(7), 1801-1816.

50. Di Fonzo, A., Dekker, M. C. J., Montagna, P., Baruzzi, A., Yonova, E. H., Guedes, L. C., ... & de Graaff, E. (2009). FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. Neurology, 72(3), 240-245.

51. Zhou, Z. D., Xie, S. P., Sathiyamoorthy, S., Saw, W. T., Sing, T. Y., Ng, S. H., ... & Wang, H. (2015). F-box protein 7 mutations promote protein aggregation in mitochondria and inhibit mitophagy. Human molecular genetics, 24(22), 6314-6330.

52. Xing, Y., Böcking, T., Wolf, M., Grigorieff, N., Kirchhausen, T., & Harrison, S. C. (2010). Structure of clathrin coat with bound Hsc70 and auxilin: mechanism of Hsc70-facilitated disassembly. The EMBO journal, 29(3), 655-665.

53. Köroğlu, Ç., Baysal, L., Cetinkaya, M., Karasoy, H., &Tolun, A. (2013). DNAJC6 is responsible for juvenile parkinsonism with phenotypic variability. Parkinsonism & related disorders, 19(3), 320-324.

54. Lill, C. M. (2016). Genetics of Parkinson's disease. Molecular and cellular probes, 30(6), 386-396.

55. Chouraki, V., & Seshadri, S. (2014). Genetics of Alzheimer's disease. Advances in Genetics 87, 245-294.

56. Maraganore, D. M., De Andrade, M., Elbaz, A., Farrer, M. J., Ioannidis, J. P., Krüger, R., ... &Hulihan, M. M. (2006). Collaborative analysis of α-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. Jama, 296(6), 661-670.

57. Pihlstrøm, L., Blauwendraat, C., Cappelletti, C., Berge-Seidl, V., Langmyhr, M., Henriksen, S. P., ... & North American Brain Expression Consortium. (2018). A comprehensive analysis of SNCA-related genetic risk in sporadic parkinson disease. Annals of neurology, 84(1), 117-129.

58. Di Fonzo, A., Wu-Chou, Y. H., Lu, C. S., Van Doeselaar, M., Simons, E. J., Rohé, C. F., ... &Breedveld, G. J. (2006). A common missense variant in the LRRK2 gene, Gly2385Arg, associated with Parkinson's disease risk in Taiwan. Neurogenetics, 7(3), 133-138.

59. Wang, C., Cai, Y., Zheng, Z., Tang, B. S., Xu, Y., Wang, T., ... & Chan, P. (2012). Penetrance of LRRK2 G2385R and R1628P is modified by common PD-associated genetic variants. Parkinsonism & related disorders, 18(8), 958-963.

60. Rudenko, I. N., Kaganovich, A., Langston, R. G., Beilina, A., Ndukwe, K., Kumaran, R., ... & Cookson, M. R. (2017). The G2385R risk factor for Parkinson's disease enhances CHIP-dependent intracellular degradation of LRRK2. Biochemical Journal, 474(9), 1547-1558.

61. Mazzulli, J. R., Xu, Y. H., Sun, Y., Knight, A. L., McLean, P. J., Caldwell, G. A., ... &Krainc, D. (2011). Gaucher disease glucocerebrosidase and α-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. Cell, 146(1), 37-52.

62. Tayebi, N., Walker, J., Stubblefield, B., Orvisky, E., LaMarca, M. E., Wong, K., ... &Sidransky, E. (2003). Gaucher disease with parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism?. Molecular genetics and metabolism, 79(2), 104-109.

63. Aharon-Peretz, J., Rosenbaum, H., &Gershoni-Baruch, R. (2004). Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. New England Journal of Medicine, 351(19), 1972-1977.

64. Sidransky, E., Samaddar, T., & Tayebi, N. (2009). Mutations in GBA are associated with familial Parkinson disease susceptibility and age at onset. Neurology, 73(17), 1424-1426.

65. Nalls, M. A., Duran, R., Lopez, G., Kurzawa-Akanbi, M., McKeith, I. G., Chinnery, P. F., ... &Engelborghs, S. (2013). A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. JAMA neurology, 70(6), 727-735.

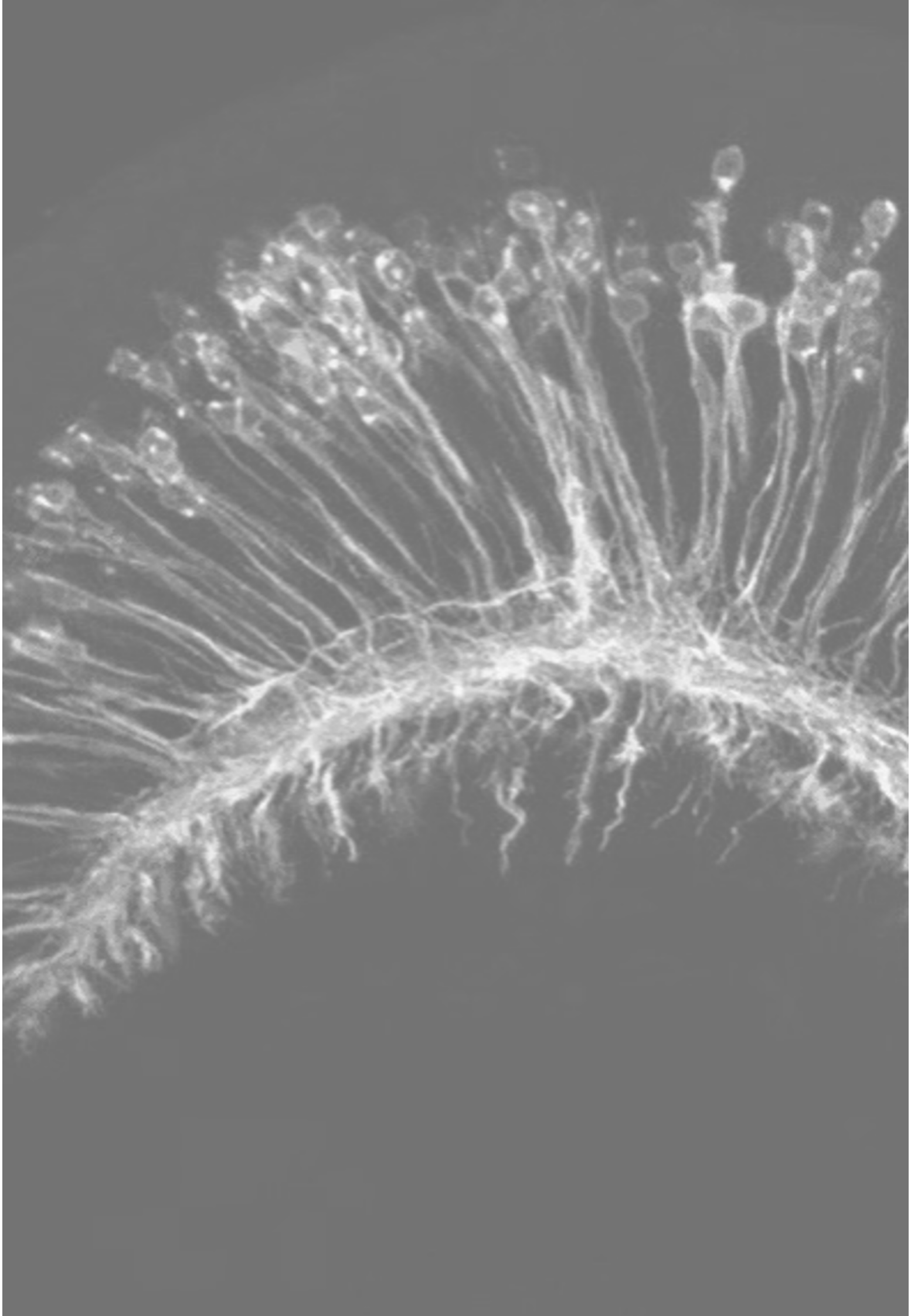
66. Blauwendraat, C., Reed, X., Krohn, L., Heilbron, K., Bandres-Ciga, S., Tan, M., ... & Bonet-Ponce, L. (2020). Genetic modifiers of risk and age at onset in GBA associated Parkinson's disease and Lewy body dementia. Brain, 143(1), 234-248.

67. Tsukahara, M., Suemori, H., Noguchi, S., Ji, Z. S., &Tsunoo, H. (2000). Novel nucleolar protein, midnolin, is expressed in the mesencephalon during mouse development. Gene, 254(1-2), 45-55.

68. Obara, Y., Imai, T., Sato, H., Takeda, Y., Kato, T., & Ishii, K. (2017). Midnolin is a novel regulator of parkin expression and is associated with Parkinson's Disease. Scientific Reports, 7(1), 1-12.

69. Obara, Y., Sato, H., Nakayama, T., Kato, T., & Ishii, K. (2019). Midnolin is a confirmed genetic risk factor for Parkinson's disease. Annals of clinical and translational neurology, 6(11), 2205-2211.

70. West, A. B. (2017). Achieving neuroprotection with LRRK2 kinase inhibitors in Parkinson's disease. Experimental neurology, 298, 236-245.



Capítulo 6

Saposina C en la Enfermedad de Parkinson: estructura y funciones.

Ruz C, Bandres-Ciga S, Alcantud JL, Vives F, Durán R.

RESUMEN

La disfunción lisosomal se considera uno de los mecanismos moleculares patogénicos más importantes en la enfermedad de Parkinson (EP). Las variantes genéticas en el gen *GBA*, que codifica para la enzima lisosomal β-glucocerebrosidasa (GCasa), son los principales factores de riesgo genético para el desarrollo de EP. La pérdida de su actividad, da como resultado la formación de depósitos de α-sinucleína. Sin embargo, este mecanismo parece revertirse en presencia de Saposina C, un cofactor natural de la enzima lisosomal GCasa. La Saposina C es una proteína activadora no enzimática involucrada en la degradación de esfingolípidos, derivada de una preproteína llamada Prosaposina (PSAP). Dichas saposinas interactúan facilitando la interacción entre esfingolípidos y la enzima para su degradación. Alteraciones en el funcionamiento de dichas proteínas activadoras se han asociado con diferentes trastornos de almacenamiento lisosómico.

Este capítulo tiene como objetivo abordar la estructura y funciones básicas de la Saposina C y su contribución en la EP de forma breve, clara y sencilla, focalizándose en la importancia de la disfunción lisosomal y su papel en la patogénesis de la EP.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se ha consolidado el papel relevante de la disfunción lisosomal en la Enfermedad de Parkinson (EP), considerándose uno de los principales mecanismos moleculares patogénicos. Los estudios de genotipado a gran escala en grandes poblaciones (GWAS, del inglés Genome Wide Association Study) han permitido asociar determinadas variantes genéticas a esta enfermedad, como es el caso del gen *GBA*. Dicho gen, es el encargado de codificar para la enzima lisosomal β-glucocerebrosidasa (GCasa; EC 3.2.1.45), encargada del metabolismo de esfingolípidos y ceramidas. Mutaciones en homocigosis en *GBA* conducen a una enfermedad rara conocida como Enfermedad de Gaucher (EG). Este trastorno autosómico recesivo, provoca un déficit de enzima GCasa, el cual lleva a la acumulación de glucosilceramida en el lisosoma. Pacientes con esta enfermedad pueden sufrir hepatoesplenomegalia (crecimiento anormal del hígado y bazo), trombocitopenia (disminución de plaquetas en el torrente sanguíneo), lesiones óseas, incluso anemia y trastornos de tipo neurológico (1). Estudios posteriores han determinado, que en familiares de estos enfermos (muchos de ellos siendo portadores obligados de mutaciones en *GBA*) hay una mayor incidencia de EP (2). Estas investigaciones han demostrado una consistente asociación entre ambas enfermedades, sugiriendo un papel importante de la disfunción lisosomal en el proceso neurodegenerativo de la EP. Actualmente, la presencia de mutaciones en heterocigosis en *GBA* se considera como el principal factor de riesgo genético que predispone al desarrollo de esta enfermedad (3). Sin embargo, a pesar de los numerosos estudios que han seguido a estos iniciales, aún se desconocen los mecanismos moleculares que relacionan las mutaciones en *GBA* con el desarrollo de EP, existiendo un continuo debate sobre si esta asociación es consecuencia de una ganancia o pérdida de función de la proteína mutada (4).

Para que esta y otras enzimas lisosomales puedan llevar a cabo la hidrólisis de los distintos sustratos, en este caso esfingolípidos, requieren de cofactores o proteínas activadoras de esfingolípidos llamadas Saposinas (del inglés SAPs, Sphingolipid Activator Proteins). Estas pequeñas glicoproteínas termoestables (12-14 kDa) denominadas saposinas A, B, C y D, son generadas en el lisosoma mediante la escisión proteolítica de la proteína precursora Prosaposina (PSAP) (5). Actúan

facilitando la interacción entre los esfingolípidos y la enzima para su degradación (6,7). Particularmente, la Saposina C desempeña un papel activador en la hidrólisis de la glucosilceramida (GlcCer) por la enzima GCasa y de galactocerebrósidos por la enzima β-galactosidasa (β-gal; EC 3.2.1.23) (8). Alteraciones en esas proteínas activadoras se han asociado con trastornos de almacenamiento lisosomal, como es la EG (9). Algunas de las variantes genéticas de *GBA* relacionadas con la EP (como p. T369M, p. N370S y p. L444P) han puesto de manifiesto una estrecha relación con la Saposina C, ya que se encuentran en el sitio de unión de ella o muy cerca (10, 11). Este hecho sugiere, que la alteración en la unión del complejo Saposina C y GCasa, podría causar la disminución de la actividad de la enzima en portadores de estas variantes y conducir al mayor riesgo de desarrollar EP.

- **SAPOSINA C**

a. Proteína precursora Prosaposina (PSAP)

La proteína precursora de las Saposinas se codifica a partir del gen *PSAP,* localizado en el cromosoma 10q21. En dicho gen, nos encontramos cuatro dominios homólogos que corresponden a cada una de las Saposinas para las que codifica (12). La Prosaposina consta de 524 aminoácidos y posee 5 sitios de glicosilación, dos en el dominio Sap A y uno en los demás (B-D) (Fig. 1.) Una vez sintetizada, la proteína es transportada a través del retículo endoplásmico al aparato de Golgi, donde se lleva a cabo el proceso de glicosilación. Hay estudios que apoyan, que dependiendo de cómo se lleve a cabo este proceso, será mejor o peor el transporte de esta proteína hacia el lisosoma a través del receptor de membrana Sortilina (13, 14). Una vez allí, es la enzima Catepsina D la encargada de la escisión de la Prosaposina en sus múltiples dominios Sap (15). La Prosaposina es conocida además por otras funciones que realiza en el organismo, como es su papel relevante en la espermatogénesis (16), incluso hay estudios que apoyan su acción en el desarrollo cerebral temprano y en procesos de regeneración hipocampal, considerándose un potencial factor neurotrófico (17, 18, 19).

b. Saposina C: Estructura y funciones

Descrita por primera vez en 1971 (20) como un factor soluble necesario para la activación de la GCasa, guarda mucha similitud con sus otros homólogos (A, B y D). Se trata principalmente de moléculas pequeñas (8-12 kDa) compuestas por aminoácidos, sitios de glicosilación y prolinas altamente conservadas y estables en cada una las saposinas, además de seis cisteínas localizadas de forma idéntica en todas ellas. Por otra parte, son proteínas altamente compactas y rígidas gracias a los puentes disulfuro que conforman su estructura y que les confiere una alta termoestabilidad (8, 21, 22). Sin embargo, a pesar de la similitud estructural, tanto los mecanismos moleculares como la interacción con sus respectivos sustratos o enzimas lisosomales son distintas.

Entre sus funciones, las saposinas comparten propiedades relacionadas con la unión e interacción a determinados lípidos y/o membranas celulares. Concretamente, estas proteínas activadoras actúan sobre el conjunto de moléculas intralisosomales facilitando la selectiva degradación de determinados lípidos como ceramidas y esfingolípidos, sin interferir en la integridad del lisosoma. En concreto, la Saposina C es ampliamente conocida por llevar a cabo el metabolismo de la glucosilceramida en el lisosoma, actuando directamente sobre la enzima GCasa como un modulador alostérico (21). Algunos modelos abordan cómo se produce esa activación enzimática, basándose principalmente en la localización de la interacción lípido-hidrolasa mediadas por las saposinas, pudiendo distinguir dos formas posibles. En una primera aproximación, las moléculas diana se extraerían de las membranas por las saposinas. Estás, actuarían de forma similar a la acción de un detergente, solubilizando y/o permeabilizando las membranas, presentando los distintos residuos a degradar por las enzimas digestivas, como complejos de proteínas o lípidos solubles.

En un segundo modelo, sería necesaria la unión de la enzima a la membrana, donde la Saposina facilitaría el acceso a los sustratos lipídicos. Sin embargo, aunque la Saposina C ha mostrado una alta capacidad de unión a la membrana (22, 23, 24, 25) y parece que necesita de la unión con la enzima para facilitar el catabolismo de lípidos, aún no está claro si la activación de la enzima se produce acorde a alguno de los anteriores modelos (26).

Además de la interacción lipídica y el catabolismo de esfingolípidos, la Saposina C es considerada también una proteína con función neurotrófica (27, 28). Misasi et al. (2004) observó que la PSAP previene la muerte celular inducida por TNFα (Factor de necrosis tumoral α) mediante la estimulación cascadas de señales involucrando a proteínas quinasas (29). De manera similar, la Saposina C mostró prevenir la muerte celular en modelos celulares de cáncer de próstata (30).

- **SAPOSINA C Y EP: PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS**

La relación entre la Saposina C y la EP tiene su origen en la clínica, con la EG, así como con el descubrimiento de mutaciones en heterocigosis en el gen *GBA1* como principal factor de riesgo genético para el desarrollo de EP, como comentamos al inicio de este capítulo. A nivel molecular, la EG se caracteriza por una marcada reducción de la actividad enzimática lisosomal de GCasa, derivada de mutaciones en homocigosis en *GBA1*. Como resultado de las distintas mutaciones que comprometen esta enfermedad, se producen incluso cambios bioquímicos y/o estructurales, capaces de afectar a los mecanismos de activación de la enzima e interacción con la Saposina C (31, 32). Adicionalmente, el déficit de Saposina C, por sí sola, es capaz de promover síntomas compatibles con la EG (33), realzando la importancia de dicha proteína en el catabolismo de la glucosilceramida.

En base a los numerosos estudios que respaldan la correlación entre la actividad disminuida de GCasa y un aumento de la proteína alfa-sinucleína (34, 35, 36, 37), la Saposina C adquiere un papel clave en la posible disfunción lisosomal y el proceso patogénico de la EP. Yap et al. (2013) mostraron que la Saposina C podría actuar como un modulador/protector de alfa-sinucleína (38). En dicho estudio, sugieren que la acumulación de alfa-sinucleína en el lisosoma interfiere directamente sobre la enzima GCasa, inhibiéndola. La Saposina C sería capaz de restaurar la función de GCasa, compitiendo en la unión por ella con la alfa-sinucleína. La manipulación de los niveles de Saposina C en pacientes podría potenciar la actividad de la GCasa mutada y favorecer el estado clínico de los pacientes. Dado el carácter neurotrófico y los múltiples efectos beneficiosos de la PSAP en el sistema nervioso (39), así como la estrecha relación con GCasa, tanto el gen *PSAP* como la proteína y el dominio C, son grandes candidatos lógicos para el abordaje terapéutico en la EP por su papel clave en la función lisosomal.

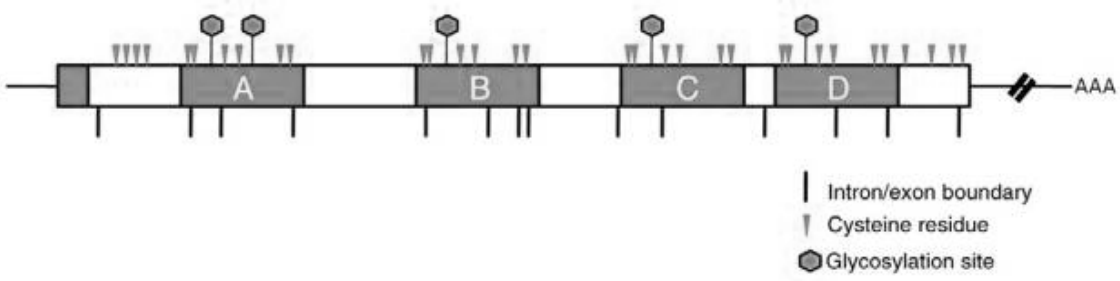


Fig 1. Estructura del gen PSAP. Los distintos dominios A, B, C y D, residuos de cisteínas y sitios de glicosilación indicados en la imagen. Extraído de Tamargo RJ. et al.,2012.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sidransky E. (2004).Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. Mol Genet Metab. 83(1-2):6-15.

2. Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca ME, Nussbaum RL, McInerney-Leo A, Sidransky E. (2004).Parkinsonism among Gaucher disease carriers. J Med Genet. 41(12):937-40.

3. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. (2009). Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. N Engl J Med. 361(17):1651-61.

4. Goldin E. (2010). Gaucher disease and parkinsonism, a molecular link theory. Mol Genet Metab.101 (4):307-10.

5. Sandhoff K. (2012).My journey into the world of sphingolipids and sphingolipidoses. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.88 (10):554-82.

6. Morimoto S, Kishimoto Y, Tomich J, Weiler S, Ohashi T, Barranger JA, et al. (1990). Interaction of saposins, acidic lipids, and glucosylceramidase. J Biol Chem. 265(4):1933-7.

7. Sandhoff K, Kolter T. (2003).Biosynthesis and degradation of mammalian glycosphingolipids. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.358 (1433):847-61.

8. Kishimoto Y, Hiraiwa M, O'Brien JS.(1992). Saposins: structure, function, distribution, and molecular genetics. J Lipid Res. 33(9):1255-67.

9. Carvelli L, Libin Y, Morales CR. (2015). Prosaposin: a protein with differential sorting and multiple functions. Histol Histopathol.30 (6):647-60.

10. Lieberman RL. (2011). A Guided Tour of the Structural Biology of Gaucher Disease: Acid-β-Glucosidase and Saposin C. Enzyme Res.2011:973231.

11. Ouled Amar Bencheikh B, Leveille E, Ruskey JA, Spiegelman D, Liong C, Fon EA, et al. (2018). Sequencing of the GBA coactivator, Saposin C, in Parkinson disease. Neurobiol Aging.72:187.e1-.e3.

12. Fürst W, Sandhoff K. (1992). Activator proteins and topology of lysosomal sphingolipid catabolism. Biochim Biophys Acta.1126 (1):1-16.

13. Lefrancois S, Zeng J, Hassan AJ, Canuel M, Morales CR.(2003).The lysosomal trafficking of sphingolipid activator proteins (SAPs) is mediated by sortilin. EMBO J.22 (24):6430-7.

14. Igdoura SA, Rasky A, Morales CR. (1996). Trafficking of sulfated glycoprotein-1 (prosaposin) to lysosomes or to the extracellular space in rat Sertoli cells. Cell Tissue Res.283 (3):385-94.

15. Tamargo RJ, Velayati A, Goldin E, Sidransky E. (2012). The role of saposin C in Gaucher disease. Mol Genet Metab.106 (3):257-63.

16. Morales CR, Zhao Q, Lefrancois S, Ham D. (2000).Role of prosaposin in the male reproductive system: effect of prosaposin inactivation on the testis, epididymis, prostate, and seminal vesicles. Arch Androl.44 (3):173-86.

17. O'Brien JS, Carson GS, Seo HC, Hiraiwa M, Kishimoto Y. (1994). Identification of prosaposin as a neurotrophic factor. Proc Natl Acad Sci U S A.91 (20):9593-6.

18. Kotani Y, Matsuda S, Wen TC, Sakanaka M, Tanaka J, Maeda N, et al. (1996). A hydrophilic peptide comprising 18 amino acid residues of the prosaposin sequence has neurotrophic activity in vitro and in vivo. J Neurochem. 66(5):2197-200.

19. Xue B, Chen J, Gao H, Saito S, Kobayashi N, Shimokawa T, et al.(2011). Chronological changes in prosaposin in the developing rat brain. Neurosci Res.71 (1):22-34.

20. Ho MW, O'Brien JS. (1971).Gaucher's disease: deficiency of 'acid' -glucosidase and reconstitution of enzyme activity in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A.68 (11):2810-3.

21. O'Brien JS, Kishimoto Y. (1991).Saposin proteins: structure, function, and role in human lysosomal storage disorders. FASEB J.5 (3):301-8.

22. Vaccaro AM, Salvioli R, Barca A, Tatti M, Ciaffoni F, Maras B, et al.(1995).Structural analysis of saposin C and B. Complete localization of disulfide bridges. J Biol Chem.270 (17):9953-60.

23. Wilkening G, Linke T, Sandhoff K. (1998). Lysosomal degradation on vesicular membrane surfaces. Enhanced glucosylceramide degradation by lysosomal anionic lipids and activators. J Biol Chem.273 (46):30271-8.

24. de Alba E, Weiler S, Tjandra N. (2003).Solution structure of human saposin C: pH-dependent interaction with phospholipid vesicles. Biochemistry.42 (50):14729-40.

25. You HX, Qi X, Yu L.(2004).Direct AFM observation of saposin C-induced membrane domains in lipid bilayers: from simple to complex lipid mixtures. Chem Phys Lipids.132 (1):15-22.

26. Alattia JR, Shaw JE, Yip CM, Privé GG. (2007).Molecular imaging of membrane interfaces reveals mode of beta-glucosidase activation by saposin C. Proc Natl Acad Sci U S A.104 (44):17394-9.

27. Hiraiwa M, Martin BM, Kishimoto Y, Conner GE, Tsuji S, O'Brien JS.(1997).Lysosomal proteolysis of prosaposin, the precursor of saposins (sphingolipid activator proteins): its mechanism and inhibition by ganglioside. Arch Biochem Biophys. 341(1):17-24.

28. Campana WM, Hiraiwa M, Addison KC, O'Brien JS.(1996). Induction of MAPK phosphorylation by prosaposin and prosaptide in PC12 cells. Biochem Biophys Res Commun. 229(3):706-12.

29. Misasi R, Garofalo T, Di Marzio L, Mattei V, Gizzi C, Hiraiwa M, et al. (2004).Prosaposin: a new player in cell death prevention of U937 monocytic cells. Exp Cell Res. 298(1):38-47.

30. Lee TJ, Sartor O, Luftig RB, Koochekpour S. (2004).Saposin C promotes survival and prevents apoptosis via PI3K/Akt-dependent pathway in prostate cancer cells. Mol Cancer. 3:31.

31. Salvioli R, Tatti M, Scarpa S, Moavero SM, Ciaffoni F, Felicetti F, et al. (2005).The N370S (Asn370-->Ser) mutation affects the capacity of glucosylceramidase to interact with anionic phospholipid-containing membranes and saposin C. Biochem J. 390(Pt 1):95-103.

32. Liou B, Kazimierczuk A, Zhang M, Scott CR, Hegde RS, Grabowski GA.(2006).Analyses of variant acid beta-glucosidases: effects of Gaucher disease mutations. J Biol Chem. 281(7):4242-53.

33. Tylki-Szymańska A, Czartoryska B, Vanier MT, Poorthuis BJ, Groener JA, Ługowska A, et al.(2007).Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency. Clin Genet. 72(6):538-42.

34. Cullen V, Sardi SP, Ng J, Xu YH, Sun Y, Tomlinson JJ, et al. (2011).Acid β-glucosidase mutants linked to gaucher disease, Parkinson disease, and Lewy body dementia alter α-synuclein processing. Ann Neurol. 69(6):940-53.

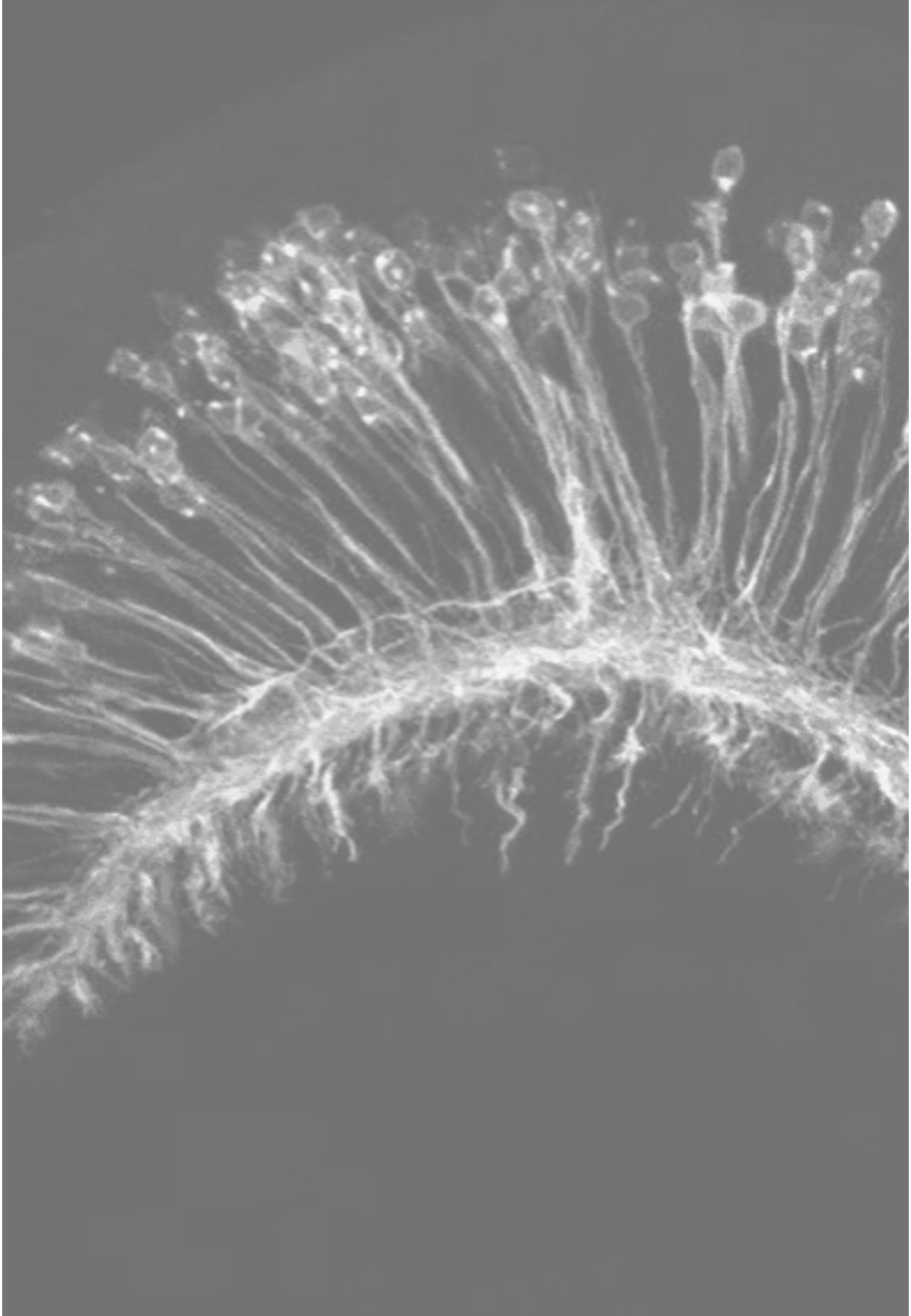
35. Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, Caldwell GA, et al. (2011).Gaucher disease glucocerebrosidase and α-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. Cell. 146(1):37-52.

36. Sardi SP, Clarke J, Kinnecom C, Tamsett TJ, Li L, Stanek LM, et al. (2011).CNS expression of glucocerebrosidase corrects alpha-synuclein pathology and memory in a mouse model of Gaucher-related synucleinopathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 108(29):12101-6.

37. Gegg ME, Burke D, Heales SJ, Cooper JM, Hardy J, Wood NW, et al. (2012). Glucocerebrosidase deficiency in substantia nigra of parkinson disease brains. Ann Neurol. 72(3):455-63.

38. Yap TL, Gruschus JM, Velayati A, Sidransky E, Lee JC. (2013).Saposin C protects glucocerebrosidase against α-synuclein inhibition. Biochemistry. 52(41):7161-3.

39. Meyer RC, Giddens MM, Coleman BM, Hall RA.(2014).The protective role of prosaposin and its receptors in the nervous system. Brain Res. 1585:1-12.



Capítulo 7

El sistema opioide endógeno periférico participa en el efecto antinociceptivo de la pregabalina.

Ruiz-Cantero MC, Artacho-Cordón A, Santos-Caballero M, Baeyens JM, Nieto FR, Cobos EJ.

RESUMEN

Introducción: Los ligandos α2δ, como la pregabalina, son fármacos de primera línea para el dolor neuropático, y sus efectos se atribuyen a acciones centrales. Sin embargo, sus posibles acciones periféricas son casi desconocidas. Por lo tanto, nuestro objetivo fue estudiar los efectos de la pregabalina en la sensibilización periférica inducida por algógenos químicos, así como sus efectos periféricos en la neuropatía inducida por el antineoplásico paclitaxel.

Materiales y Métodos: Se utilizaron ratones hembra CD1. Los sensibilizadores periféricos PGE2 y el GDNF se administraron de forma intraplantar y el paclitaxel por vía intravenosa. La pregabalina se administró de forma subcutánea. La hiperalgesia mecánica inducida por PGE2 o GDNF se evalúo mediante el test de presión de la pata (100g) y la alodinia mecánica neuropática mediante filamentos de von Frey.

Resultados: La administración de PGE2 y GDNF indujo hiperalgesia mecánica. El tratamiento con resiniferatoxina eliminó tanto las neuronas TRPV1+ como la hiperalgesia mecánica inducida por PGE2, sin alterar la hiperalgesia inducida por GDNF. Pregabalina revirtió la hiperalgesia producida por PGE2 pero no la hiperalgesia inducida por GDNF, lo que sugiere que la pregabalina inhibe la sensibilización de las neuronas TRPV1+ pero no de otras aferentes primarias. Además, la pregabalina revirtió la alodinia mecánica inducida por paclitaxel. Estos efectos del gabapentinoide fueron abolidos por el antagonista opiode periférico naloxona metiodida, lo que indica que el sistema opioide endógeno periférico participa en el efecto de la pregabalina. Como posible fuente de opioides endógenos

exploramos a las neuronas sensoriales periféricas y a las células inmunitarias. Ni PGE2 ni paclitaxel produjeron reclutamiento inmunitario, determinado por citometría de flujo. Sin embargo, las neuronas TRPV1+ expresaron endomorfina-2.

Discusión: El efecto analgésico de la pregabalina en la hipersensibilidad sensorial inducida por PGE2 o paclitaxel depende de la acción de opiodes endógenos periféricos, posiblemente de origen neuronal.

INTRODUCCIÓN

Los gabapentinoides se unen a la subunidad auxiliar α2δ de los canales de calcio dependientes de voltaje, reduciendo así la excitabilidad neuronal (1-5). Estos ligandos α2δ, como la pregabalina (PGB), son fármacos de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático, presumiblemente por sus acciones a nivel central (2, 4, 5, 6). Sin embargo, sus posibles acciones periféricas son casi desconocidas.

La sensibilización periférica es el aumento de la capacidad de respuesta de las neuronas nociceptivas periféricas, y participa en la ganancia sensorial del dolor inflamatorio (7), neuropático (8) y canceroso (9). Este proceso es producido por algógenos químicos liberados por diversos tipos celulares, e incluyen a la prostaglandina E2 (PGE2) y al factor neurotrófico glial (GDNF de sus siglas en inglés), entre otros (7-11). Estos dos sensibilizadores actúan por un mecanismo diferente: mientras que la PGE2 sensibiliza las neuronas C-peptidérgicas (TRPV1+), el GDNF sensibiliza las neuronas C-no peptidérgicas (IB4+) (7-12). Estas son dos subpoblaciones de nociceptores C claramente diferenciadas, especialmente en el ratón (12).

El paclitaxel es un antineoplásico ampliamente utilizado para el tratamiento de tumores sólidos, y en particular para el cáncer de mama y de ovario (13). Sin embargo, este antineoplásico se acumula en el DRG induciendo neurotoxicidad (14). La neuropatía inducida por paclitaxel ocurre de manera frecuente en pacientes humanos, y limita la dosis empleada del antineoplásico hasta tal punto que puede llevar a la interrupción del tratamiento, con la consecuente reducción en la supervivencia del paciente por la pérdida de eficacia antitumoral (15). Se produce por disfunción de los nervios periféricos, comenzando usualmente de forma

simétrica en los pies, y a veces en los pies y las manos, con una distribución en forma guante-calcetín (16, 17). El pacitaxel produce esta neuropatía también en roedores (18), siendo por lo tanto un modelo animal con un elevado carácter traslacional.

Los gabapentinoides potencian el efecto de los fármacos opiodes, como la morfina (19, 20). Por tanto, los gabapentinoides, siguiendo la definición de fármaco como modificador de la fisiología, quizás podrían modular y potenciar el sistema opiode endógeno como parte de su mecanismo de acción analgésica, lo cual está inexplorado. Los péptidos opioides endógenos pueden tener un origen tanto neuronal (21) como inmunitario (22).

Teniendo en cuenta estos antecedentes, nos planteamos estudiar el efecto de la PGB en la hiperalgesia inducida por varios sensibilizadores periféricos (PGE2 y GDNF), así como determinar si el sistema opioide endógeno, a nivel periférico, está implicado en dichos efectos. Además, nos planteamos estudiar si parte del efecto de la PGB en la neuropatía inducida por paclitaxel también involucra la participación de la activación opioide periférica.

MATERIALES Y MÉTODOS

- **ANIMALES**

Todos los experimentos se realizaron en ratones hembras de la cepa CD-1 (Charles River, S.A., Barcelona, España), con un peso entre 26-32 g. Los animales fueron estabulados en habitaciones con la temperatura y la luz controlada (22±2 ºC, y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas). Las pruebas comportamentales se realizaron durante la fase de luz (9:00-15:00 horas) y al azar a lo largo del ciclo estral. Todos los animales fueron manipulados de acuerdo con la Directiva Europea 2010/63, y los protocolos fueron aprobados por el Comité de Ética de Experimentación Animal de la Universidad de Granada y por la Junta de Andalucía.

- **FÁRMACOS Y SENSIBILIZADORES PERIFÉRICOS**

Los sensibilizadores periféricos, PGE2 y GDNF, se administraron de manera intraplantantar (i.pl.) en un volumen de 20 µl. La PGE2 (0,5 nmol; Tocris, Bristol, Reino Unido) y el GDNF (40 ng; Preprotech, Londres, Reino Unido) se administraron

10 y 20 minutos antes de la evaluación comportamental, respectivamente. La administración de estas dosis de los sensibilizadores periféricos a los tiempos indicados corresponde con el máximo de sus efectos (23). Por otro lado, el antineoplásico paclitaxel (LC Laboratories, Woburn, MA, USA) fue administrado de forma intravenosa (i.v.) en un volumen de inyección de 5 ml/kg, disuelto inicialmente en una mezcla al 50% de etanol (Panreac Química S.A., Barcelona, España) y 50 % Cremophor EL (Fluka Chemie, Buchs, Alemania) a una concentración de 6 mg/ml. Esta solución de paclitaxel fue almacenada a -20ºC y posteriormente diluida en salino hasta una concentración de 1,4 mg/ml, justo antes de la administración (24). La injección i.v de paclitaxel (7 mg/kg) se realizó, con los ratones previamente anestesiados con isoflurano (2%), durante 5 días consecutivos, y se evaluaron o diseccionaron 10 días después de la primera administración, siguiendo el protocolo de nuestro laboratorio (24).

Como prototipo de ligando α2δ, utilizamos la PGB (Sigma-Aldrich, Madrid, España). Esta se administró por vía subcutánea (s.c.), en un volumen de inyección de 5 ml/kg, 45 min antes de la evaluación, es decir, 35 min antes de la PGE2 y 25 min antes del GDNF en el caso de los sensibilizadores. Para determinar la participación de los opioides endógenos en el efecto de la PGB, se administró el antagonista opioide naloxona (Nx, 1 mg/kg) así como el antagonista opioide periférico naloxona metiodida (Nx-M, 2 mg/kg) (ambos de Sigma-Aldrich). Estos dos fármacos se administraron de forma s.c. inmediatamente antes de la PGB, y en diferentes localizaciones de la zona interescapular.

- **ELIMINACIÓN *IN VIVO* DE LAS NEURONAS TRPV1+**

La eliminación selectiva de los nociceptores C peptigérgicos (TRPV1+) se realizó mediante la administración de resiniferatoxina (RTX), un superagonista TRPV1 que promueve la entrada masiva de calcio y la consecuente muerte celular de las neuronas TRPV1+ (12). Esta RTX (Sigma-Aldrich) se administró de manera intraperitoneal (i.p.) en dos dosis de 25 μg/kg (5 y 4 días antes de la evaluación comportamental o de la extracción de las muestras para los ensayos inmunohistoquímicos), en un volumen de 10 ml/kg.

- **EVALUACIÓN DE LA HIPERALGESIA MECÁNICA**

La hiperalgesia mecánica se evaluó mediante el test de presión de la pata, donde se les aplicó una presión constante con una intensidad de 100 g en la parte dorsal de la pata trasera, utilizando un Analgesímetro de presión (modelo 37215; Ugo-Basile, Varese, Italia). Los ratones fueron sostenidos suavemente por la piel de la zona superior de la región interescapular, para ser sometidos al estímulo mecánico, dejando un minuto entre medidas, y se midió el tiempo de latencia hasta que el animal mostró una respuesta de forcejeo, según los procedimientos habituales en nuestro laboratorio (12).

- **EVALUACIÓN DE LA ALODINIA MECÁNICA**

La alodinia mecánica fue medida utilizando los filamentos de von Frey con el método up-down, como fue previamente descrito (25, 26). El día de evaluación, los ratones fueron habituados durante 120 minutos en unas cajas individuales de plástico trasparentes (7 x 7 x 13 cm) situadas encima de una plataforma de malla metálica. Tras el período de habituación, los filamentos fueron aplicados en la planta de la pata trasera presionando hasta producir una ligera curvatura del filamento, y retirando el filamento lentamente tras 2-3 segundos de aplicación. Los monofilamentos calibrados de von Frey (Stoelting, Wood Dale, USA) con un rango de fuerza de 0,02 a 1,4 g, fueron aplicados usando el método up-down, empezando por el filamento de 0,6 g y dejado un tiempo de 10 segundos entre medidas sucesivas. La respuesta se consideró positiva cuando el animal retiró bruscamente la pata o bien cuando realizó un mordisqueo o lamido de la pata, o un pataleo, inmediatamente después de la estimulación plantar. Tras cada aplicación, si no hubo respuesta, se empleó a continuación el filamento de intensidad inmediatamente superior; por el contrario, si la respuesta fue positiva, se aplicó el filamento con una intensidad inmediatamente inferior.

- **ENSAYOS DE INMUNOMARCAJE**

Se realizó la perfusión intracardiaca de los animales y se diseccionó el ganglio de la raíz dorsal o DRG (por sus siglas en inglés) L4, donde se encuentran los somas de las neuronas sensoriales periféricas que inervan la pata, siguiendo

procedimientos estándares (12). Posteriormente el tejido fue post-fijado en paraformaldehído (PFA) (Sigma-Aldrich) 1 hora, y se incubó 48 horas en sacarosa al 30%, ambos a 4ºC. Posteriormente, los DRGs se incluyeron en medio O.C.T Tissue-Tek (Sakura Finetek, Barcelona, España) y los bloques fueron congelados y almacenados a -80º C hasta su estudio inmunohistoquímico. Las muestras se cortaron en un criostato en secciones de 15 micras y se realizó el estudio inmunohistoquímico con anticuerpos fluorescentes para marcar TRPV1 (como marcador de las neuronas C peptidérgicas) y Endomorfina-2 (EM-2; péptido opioide), así como con la isolectina IB4 (como marcador de las neuronas C no peptidérgicas). Los cortes se incubaron durante 1 hora en solución de bloqueo (5% suero de burro en tampón Tris (TBS), 0,3% Triton X-100 y 0,1% Tween 20). A continuación, estos se incubaron con un anticuerpo de conejo anti-Endomorfina-2 (G-044-11, 10 ug/ml, Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, Estados Unidos) durante 24 horas a 4ºC, en solución de bloqueo. Al día siguiente, tras lavar tres veces durante 10 min, las muestras fueron incubadas con un anticuerpo de cabra anti-TRPV1 (Sc-12498, 1:100, Santa Cruz Biotechnology, Heidelberg, Alemania) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación con los dos anticuerpos primarios, los cortes se lavaron tres veces durante 10 min y se incubaron durante 1 h con los anticuerpos secundarios; un anticuerpo de burro anti-conejo Alexa Fluor-488 (A21206), un anticuerpo de burro anti-cabra Alexa Fluor-594 (A11058) (1: 500 para ambos anticuerpos, Life Technologies, Alcobendas, España) y con la isolectina B4 (DL-1207, 1:100, Vector Laboratories, Peterborough, Reino Unido). Por último, los portaobjetos se lavaron tres veces durante 10 minutos y se montaron con ProLong® Gold Antifade Mountant (Life Technologies). Las imágenes seleccionadas para este trabajo fueron capturadas en un microscopio confocal Nikon A1 (Instruments Europe BV, Amsterdam, Países Bajos) del Servicio de Microscopía del Centro de Instrumentación Científica de la UGR.

- **DETERMINACIÓN DEL RECLUTAMIENTO INMUNITARIO POR CITOMETRÍA DE FLUJO**

Para determinar las poblaciones de células inmunitarias en la pata inyectada con los sensibilizadores periféricos, se extrajo la almohadilla. La extracción del tejido se realizó en el mismo tiempo que el usado en los ensayos conductuales: 10 min después de la administración de PGE2 y 20 min después de la administración

de GDNF. Como control positivo se extrajo tejido plantar 3 horas después de la administración i.pl. 1% p/v de la sustancia proinflamatoria λ-carragenina (Sigma-Aldrich). Posteriormente, el tejido fue disgregado, digerido y filtrado, y las células fueron incubadas con marcadores siguiendo el método descrito previamente (27).

Para identificar a los neutrófilos usamos anticuerpos marcados con fluoróforos para los siguientes antígenos: marcador de células hematopoyéticas CD45 (103108, clon 30-F11, 1:200), integrina específica de neutrófilos Ly6G (127617, clon 1A8, 1:100) y marcador de células mieloides CD11b (101227, clon M1/70, 1:100) (todos de BioLegend, San Diego, California). Siendo esta población de células CD45+, CD11+ y Ly6G +.

Para identificar la población de macrófagos/monocitos en los ratones tratados con paclitaxel se diseccionaron los DRG L3, L4 y L5 (inervación de la pata) y se procesaron siguiendo el método descrito por nuestro laboratorio (25). Las células obtenidas de estos DRG fueron incubadas con los marcadores anteriormente mencionados, siendo esta población la combinación de células CD11b+, CD45+ y Ly6G-. En este caso, el control positivo fueron muestras obtenidas de ratones a los que se les había realizado un modelo de denervación parcial del nervio ciático, denominado "Spared Nerve Injury" (SNI de sus siglas en inglés), 7 días antes (26).

Las muestras fueron analizadas en el citómetro de flujo FACS Canto II del Centro de Instrumentación Científica de la UGR.

- **ESTADÍSTICA**

Se usó el programa Sigma Plot 12 (Systat Sofware Inc, USA) para realizar los análisis de varianza (ANOVA) de una o dos vías según el experimento, seguido del test de Bonferroni. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando el valor de p fue inferior a 0,05.

RESULTADOS

- **EFECTO DE LA RTX EN LA HIPERALGESIA MECÁNICA INDUCIDA POR PGE2 Y GDNF**

Tanto la administración de PGE2 (0,5 nmol, i.pl.), como la de GDNF (40 ng, i.pl.) disminuyó la latencia de respuesta frente al estímulo mecánico (100 g), indicando por tanto la aparición de hiperalgesia mecánica (Fig. 1A y B).

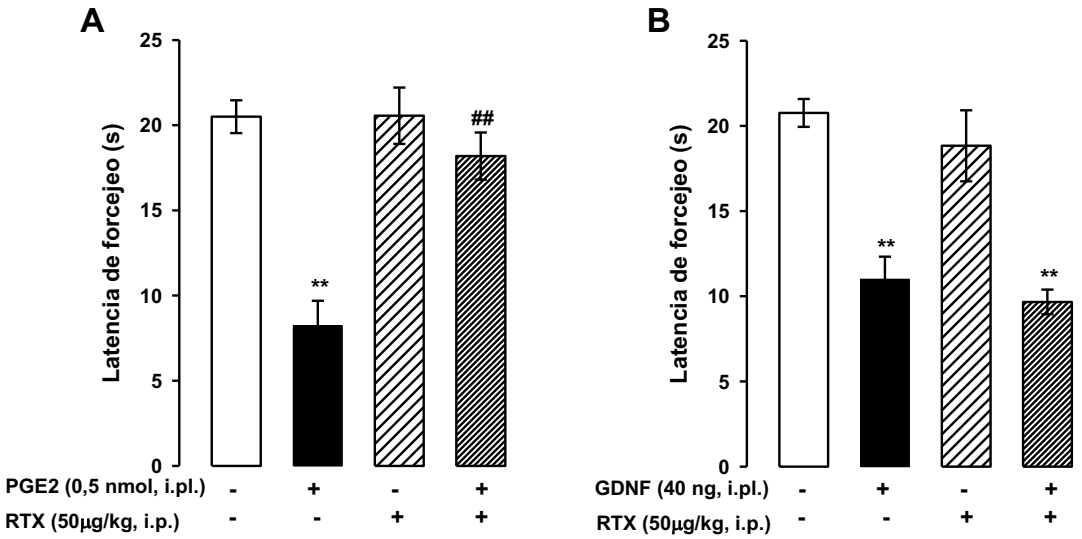


Fig 1. Efecto de la administración de la resiniferatoxina (RTX) en la hiperalgesia mecánica inducida por PGE2 o GDNF. Los resultados muestran la latencia de forcejeo al aplicar un estímulo mecánico de 100 g en ratones tratados intraplantarmente (i.pl.) con PGE2 0,5 nmol o su solvente (A) o con GDNF 40 ng o su solvente (B), y tratados intraperitonealmente (i.p.) con RTX (50 µg/kg), o su solvente (A y B). Diferencias significativas entre los valores de los animales tratados con los solventes (barra blanca) y el resto de grupos experimentales: **p<0,01, y entre animales tratados con RXT con o sin PGE2: ##p<0,01 (ANOVA de una vía seguida del test de Bonferroni).

Para estudiar si las neuronas TRPV1+ participaban en la codificación del estímulo mecánico durante la sensibilización por PGE2 y GDNF, se eliminó *in vivo* esta población neuronal mediante el tratamiento previo con el bisturí molecular RTX. La administración de RTX no indujo cambio en la latencia de respuesta en animales tratados con los solventes de la PGE2 o del GDNF y estimulados con una presión de 100 g (Fig. 1A y B). Sin embargo, este tratamiento con RTX fue capaz de revertir completamente la hiperalgesia inducida por PGE2 (Fig. 1A), sin alterar la hiperalgesia inducida por GDNF (Fig. 1B).

Por lo tanto, las neuronas TRPV1+ son necesarias para el desarrollo de la hiperalgesia mecánica inducida por PGE2, pero no para la hiperalgesia mecánica inducida por GDNF.

- **EFECTO DE LA PGB EN LA HIPERALGESIA MECÁNICA INDUCIDA POR PGE2 Y POR GDNF**

La hiperalgesia mecánica producida por PGE2 fue revertida por la administración de PGB (5-40 mg/kg, s.c) de una manera dosis dependiente (Fig. 2A). Sin embargo, la PGB (10-40 mg/kg, s.c) no alteró la hiperalgesia inducida por GDNF (Fig. 2B).

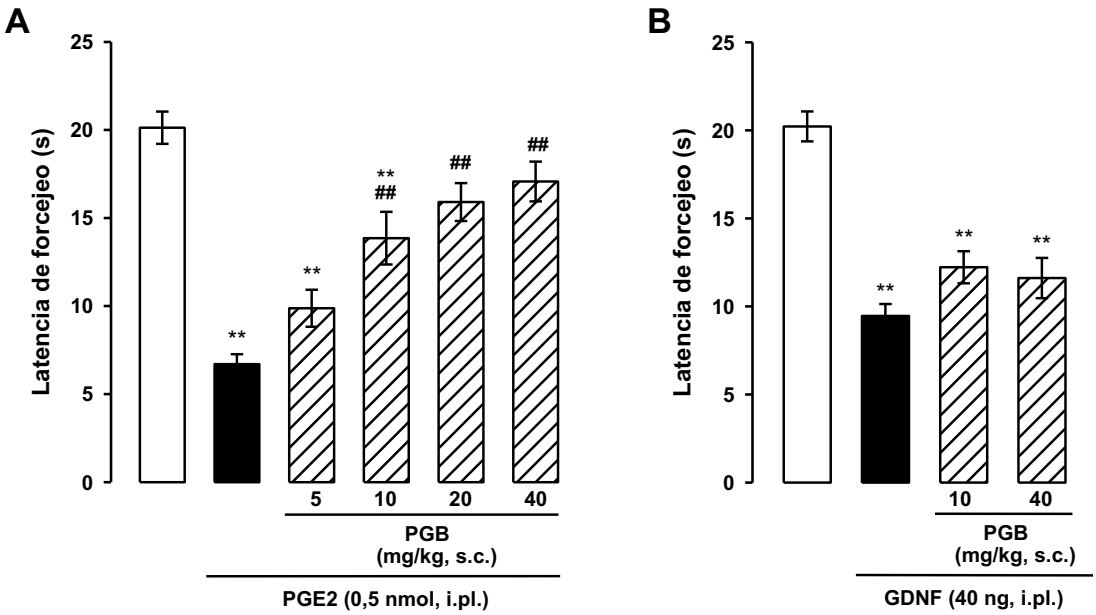


Fig 2. Efecto de la administración de la pregabalina (PGB) en la hiperalgesia inducida por PGE2 y GDNF frente a estímulos mecánicos. Los resultados muestran la latencia de forcejeo al aplicar un estímulo mecánico de 100 g en la pata ipsilateral a la administración intraplantar (i.pl.) de PGE2 0,5 nmol o su solvente (A), y de GDNF 40 ng o su solvente (B), y tratados por vía subcutánea (s.c) con distintas dosis de PGB (5-40 mg/kg). (A y B) Diferencias significativas entre los valores de los animales tratados con los solventes (barra blanca) y el resto de grupos experimentales: **p<0,01; y entre los animales sensibilizados con PGE2 en asociación con la PGB o su solvente: ##p<0,01. No hubo diferencias significativas entre los animales sensibilizados con GDNF y tratados con PGB o su solvente (ANOVA de una vía seguida del test de Bonferroni).

Estos resultados indican que el ligando α2δ PGB produce un efecto antihiperalgésico en la sensibilización inducida por PGE2, pero no en la sensibilización por GDNF.

- **RECEPTORES OPIOIDES PERIFÉRICOS Y EFECTO DE LA PGB EN LA HIPERALGESIA MECÁNICA INDUCIDA POR PGE2**

Para determinar si el efecto de la PGB en la hiperalgesia mecánica inducida por PGE2, depende de la participación de los opioides endógenos, se administró el antagonista opioide naloxona (Nx, 1 mg/kg, s.c.), así como el antagonista opioide periférico naloxona metiodida (Nx-M, 2 mg/kg, s.c.) en asociación con la PGB (20 mg/kg, s.c). Se observó que el efecto antihiperalgésico de la PGB fue abolido tanto por la Nx como por la Nx-M (Fig. 3).

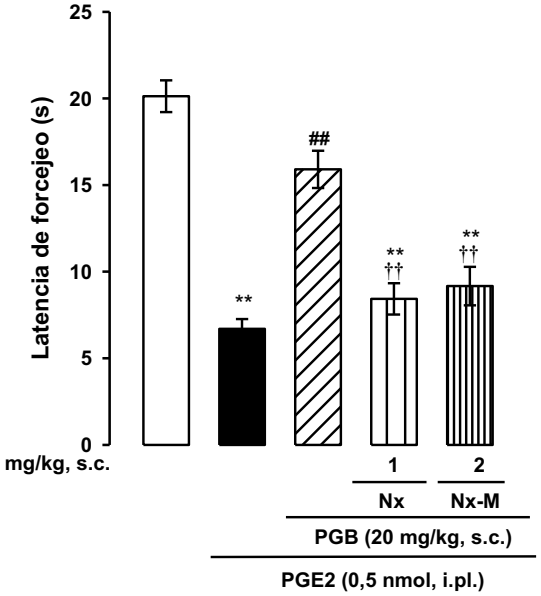


Fig 1. Reversión del efecto de la administración de la pregabalina (PGB) por antagonistas opioides en la hiperalgesia mecánica inducida por PGE2. Los resultados muestran la latencia de forcejeo al aplicar un estímulo mecánico de 100 g en la pata ipsilateral a la administración intraplantar (i.pl.) de PGE2 0,5 nmol o su solvente, en animales tratados por vía subcutánea (s.c.) con PGB (20 mg/kg) sola o en asociación a la administración s.c. previa de naloxona (Nx, 1 mg/kg) o de naloxona metiodida (Nx-M, 2 mg/kg). Diferencias significativas entre los valores de los animales tratados con el solvente (barra blanca) y el resto de grupos experimentales: **p<0,01; entre los animales tratados con PGE2 sola o en asociación con la PGB: ##p<0,01 y entre los animales tratados con PGB sola o en asociación con Nx o Nx-M: ††p<0.01 (ANOVA de una vía seguida del test de Bonferroni).

Por lo tanto, el efecto de la PGB necesita de la activación de los receptores opioides periféricos.

- **ORIGEN DE LOS OPIOIDES ENDÓGENOS: RECLUTAMIENTO INMUNITARIO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE PGE2 Y GDNF Y EXPRESIÓN DE ENDOMORFINA-2 EN EL DRG DE RATÓN**

Como posible origen de los opioides endógenos periféricos exploramos a las células inmunitarias y a las neuronas sensoriales periféricas.

Para estudiar si las células inmunitarias podrían ser la fuente de opioides endógenos periféricos en los animales tratados con los sensibilizadores periféricos, se midió mediante citometría de flujo la presencia de neutrófilos (células CD45+CD11b+Ly6G+) en la pata inyectada con PGE2 (0,5 nmol) o con GDNF (40 ng). Como control positivo usamos muestras de animales administrados con carragenina, un agente proinflamatorio clásico. A diferencia de lo que ocurrió en las muestras de carragenina, que indujo un marcado reclutamiento de neutrófilos, ninguno de los dos sensibilizadores periféricos produjo un aumento del reclutamiento de esta célula inmunitaria, con respecto al total de células vivas, comparando con el porcentaje obtenido en las muestras de animales naive (Fig. 4).

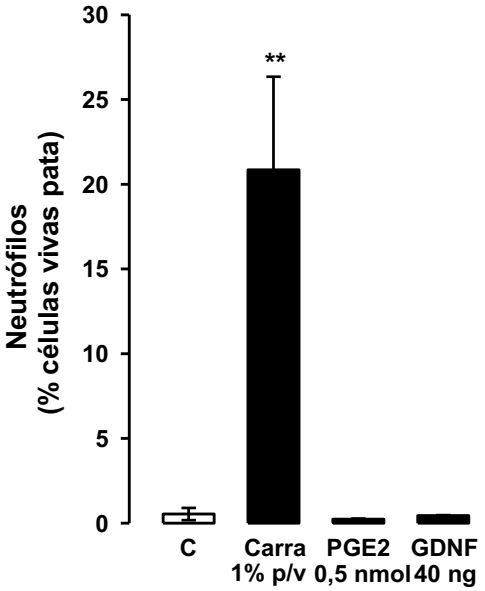


Fig 4. Determinación de la infiltración neutrofílica tras la sensibilización inducida por PGE2 y GDNF. Los resultados muestran el porcentaje de neutrófilos con respecto al de células vivas totales presentes en la almohadilla plantar de ratones controles y tras la administración intraplantar (i.pl.) de: carragenina (50 µl) como control positivo de reclutamiento inmunitario, GDNF (20 µl) y PGE2 (20 µl). Diferencias significativas entre los animales tratados con carragenina y el grupo control (no tratado): **p<0,01. No hubo diferencias significativas entre los animales tratados con los sensibilizadores PGE2 y GDNF y el grupo control (ANOVA de una vía seguida del test de Bonferroni).

Estos datos indican que los sensibilizadores periféricos PGE2 y GDNF no producen un reclutamiento inmunitario significativo, por lo que las células del sistema inmunitario no pueden ser las responsables de portar péptidos opioides endógenos que puedan ocasionar el efecto opioide periférico de la PGB.

Por otro lado, estudiamos mediante inmunohistoquímica del DRG de ratón si las neuronas sensoriales periféricas expresan algún péptido opioide endógeno.

Como primera observación, el marcaje inmunohistoquímico de TRPV1 e IB4, de un corte de DRG L4 de animales control (tratados con el solvente de la RTX) mostró que estas dos subpoblaciones de neuronas C están muy diferenciadas en ratón, puesto que el solapamiento entre el marcaje de las neuronas C peptidérgicas (TRPV1+) y el de las neuronas C no peptidérgicas (IB4+) era mínimo (Fig. 5A y B).

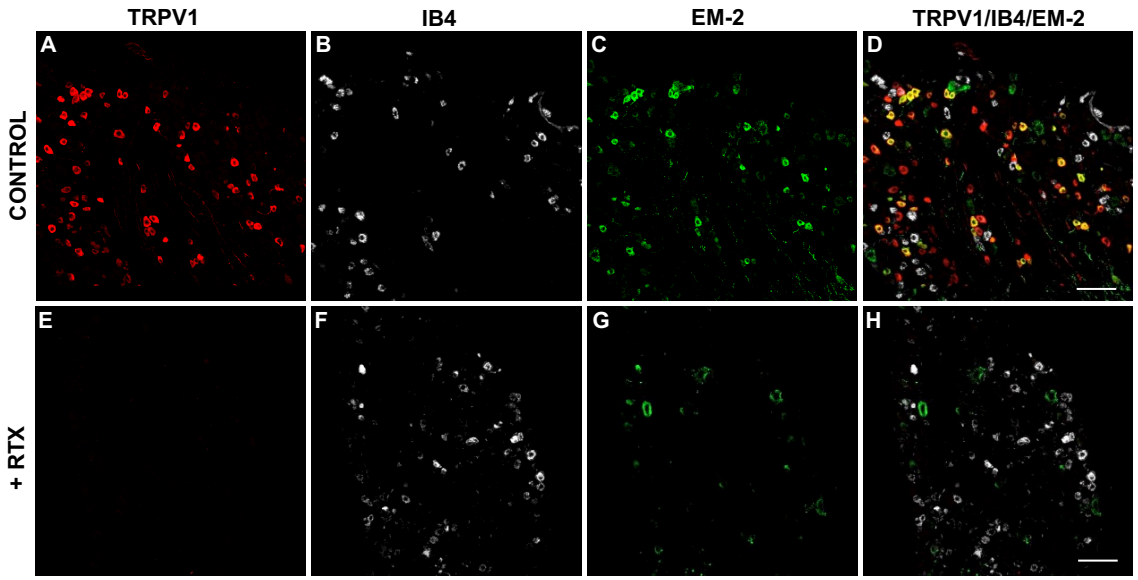


Fig 5. Inmunohistoquímica del ganglio de la raíz dorsal (DRG) L4. Marcaje de la subpoblación de neuronas TRPV1+ (A), de la subpoblación de neuronas IB4+ (B) y del opioide Endomorfina-2 (END-2) (C), así como la combinación de las imágenes A, B y C (D). Marcaje de TRPV1 (E), IB4 (F), END-2 (G), así como la combinación de las imágenes E, F y G (H) en el DRG de animales tratados con RTX.

Además, estudiamos si el opioide endógeno EM-2 se expresa en estas subpoblaciones neuronales. Se observó que la mayoría de las neuronas TRPV1+ expresaban EM-2, mientras que el marcaje de IB4 no colocalizaba con el de EM-2, mostrando un solapamiento casi inexistente (Fig. 5D). Por tanto, la EM-2 se produce principalmente en las neuronas TRPV1+ y no en las IB4+.

La administración de RTX eliminó completamente el marcaje de TRPV1 (Fig. 5E) y la mayor parte del marcaje de EM-2, conservándose solo en algunas neuronas de mayor tamaño (Fig. 5G). Sin embargo, el marcaje de IB4 estuvo preservado de manera global (Fig. 5F).

Estos resultados sugieren que las neuronas C peptidérgicas (TRPV1+), las cuales son sensibilizadas por PGE (como se muestra en apartados anteriores) producen EM-2 en ratón, mientras que las neuronas C no peptidérgicas (IB4+) carecen de este opioide endógeno. Por tanto esta EM-2 podría ser la responsable del efecto de la PGB en la sensibilización inducida por PGE2.

- **EFECTO DE LA PGB EN LA ALODINIA MECÁNICA INDUCIDA POR PACLITAXEL**

Los animales controles tratados i.v. con el vehículo del paclitaxel no modificaron significativamente su umbral mecánico medido con el test de von Frey, durante todo el protocolo de evaluación (datos no mostrados). Sin embargo, los animales tratados con paclitaxel (7 mg/kg, i.v.), durante 5 días consecutivos, desarrollaron alodinia mecánica, evaluada el día 10 después de la primera administración de paclitaxel, ya que se produjo una reducción significativa del umbral mecánico (Fig. 6).

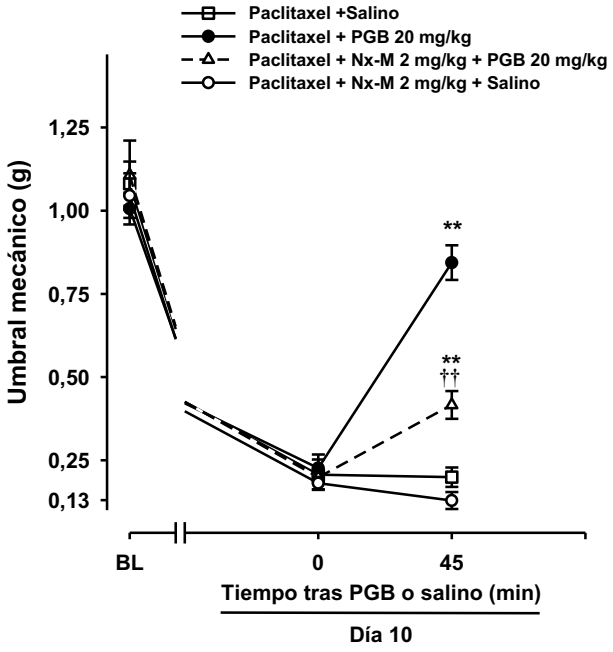


Fig 6. Reversión del efecto de la pregabalina (PGB) por el antagonismo de los receptores opioides periféricos en la alodinia mecánica inducida por paclitaxel. Los resultados muestran el umbral de fuerza necesario para retirar la pata en el test de von Frey en animales tratados con paclitaxel (7 mg/kg, i.v.) durante 5 días consecutivos y administrados con PGB (20 mg/kg, s.c.) o salino, solos o en asociación con naloxona metiodida (Nx-M, 2 mg/kg), el día 10 después de la primera

administración de paclitaxel y evaluados a tiempo 0 y 45 minutos después de la administración de los fármacos. Diferencias significativas entre los valores de los animales tratados con paclitaxel administrados con salino (cuadrado blanco) y el resto de grupos experimentales: **p<0,01; entre los animales tratados con paclitaxel y administrados con PGB sola o en asociación con Nx-M: ††p<0.01. No hubo diferencias significativas entre los valores de animales controles y los animales tratados con el vehículo de paclitaxel (datos no mostrados) (ANOVA de doble vía seguida del test de Bonferroni).

Para evaluar el efecto de la pregabalina en la alodinia mecánica inducida por paclitaxel, el día 10 tras la inyección i.v. de paclitaxel, se realizó una primera medida, seguida de una medida adicional en el minuto 45 después de la administración de PGB (20 mg/kg, s.c). Observando un aumento significativo del umbral mecánico en esta segunda medida, lo cual no ocurrió en los animales tratados con el solvente de la PGB (salino) (Fig. 6). Estos resultados demuestran el efecto antialodínico de la PGB en la neuropatía inducida por paclitaxel.

Para comprobar si el efecto de la PGB en la alodinia mecánica inducida por paclitaxel es dependiente de la participación de opioides endógenos, se administró el antagonista opioide periférico naloxona metiodida (Nx-M, 2 mg/kg, s.c.), en asociación con salino o con la PGB (20 mg/kg, s.c). Se observó que la Nx-M no alteró la hipersensiblidad mecánica de los ratones. Sin embargo, cuando la Nx-M fue administrada inmediatamente antes de la PGB, el efecto antialodínico de la PGB fue significativamente abolido (Fig. 6), sugiriendo que el efecto antialodínico del gabapentinoide es mediado por el sistema endógeno opioide periférico.

- **RECLUTAMIENTO INMUNITARIO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE PACLITAXEL**

Para estudiar si las células inmunitarias podrían ser la fuente de opioides endógenos periféricos en el caso de los animales tratados con paclitaxel, se midió mediante citometría de flujo el reclutamiento de macrófagos/monocitos (células CD45+CD11b+Ly6G-) en el DRG, 10 días tras la administración del antineoplásico. Estos datos se compararon con muestras de DRG obtenidas 7 días después del SNI, usados como control positivo. Las muestras provenientes de animales con SNI mostraron un gran aumento en la infiltración de macrófagos/monocitos, en comparación con animales naive. Sin embargo, en el caso de las muestras de animales tratados con paclitaxel no se observó ningún incremento significativo en esta población inmunitaria, comparando con el porcentaje obtenido en ratones

controles tratados con el vehículo, ni tampoco se obtuvieron diferencias significativas de estos con respecto a los ratones no tratados (Fig. 7B).

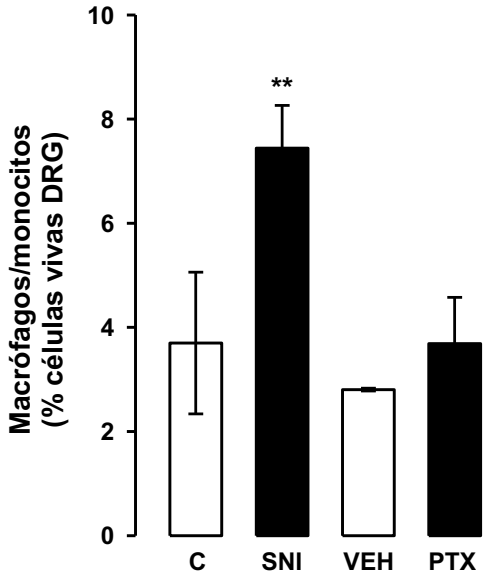


Fig 7. Determinación de la infiltración de macrófagos/monocitos en el ganglio de la raíz dorsal (DRG) de animales neuropáticos. Los resultados muestran el porcentaje de macrófagos/monocitos con respecto a células vivas totales presentes en DRG en el modelo de SNI como control positivo de infiltración de macrófagos/monocitos, y en animales tratados con paclitaxel (PTX) o su vehículo (VEH), durante 5 días consecutivos y diseccionados el día 10 tras la primera administración del antineoplásico. Diferencias significativas entre el control positivo (SNI) y el grupo control (no tratado): **p<0,01. No hubo diferencias significativas entre los animales tratados con paclitaxel o su vehículo y el grupo control (ANOVA de una vía seguida del test de Bonferroni).

Estos datos indican que en el caso de los animales administrados paclitaxel tampoco se produce un reclutamiento inmunitario significativo. Por lo que estas células del sistema inmunitario no pueden ser las responsables de portar péptidos opioides endógenos que puedan ocasionar el efecto opioide periférico de la PGB en el dolor neuropático inducido por paclitaxel.

DISCUSIÓN

En este estudio demostramos que el efecto analgésico de la PGB en la hipersensibilidad sensorial inducida por PGE2 o paclitaxel depende de la acción de opioides endógenos periféricos, posiblemente de origen neuronal.

La PGE2 es uno de los sensibilizadores periféricos más estudiados, y posiblemente uno de los algógenos químicos producidos durante el dolor crónico más relevantes (28). Este algógeno induce hiperalgesia tanto en roedores como en

humanos (29-33). La PGE2 produce la sensibilización directa de nociceptores (7, 10). Sin embargo, ha sido descrito que este algógeno inflamatorio también influye en el reclutamiento de neutrófilos y de otras células inmunitarias en fases tempranas de la inflamación (34). Teniendo en cuenta que las células inmunitarias tienen un carácter pronociceptivo (22), este último mecanismo podría también contribuir al dolor. Nuestros resultados muestran que el tratamiento local con PGE2 induce hiperalgesia mecánica en ausencia de reclutamiento inmunitario en la pata inyectada, lo que apunta a una sensibilización neuronal directa por parte de este algógeno inflamatorio.

La eliminación de las neuronas sensoriales TRPV1+ no alteró la respuesta de los animales frente al estímulo mecánico en una situación basal (en ausencia de sensibilización del sistema nociceptivo). Estos datos sugieren que esta población neuronal no participa en el dolor inducido por este tipo de estímulo en condiciones normales, y encajan con resultados previos que indican que las neuronas TRPV1+, aunque juegan un papel imprescindible para la codificación de los estímulos térmicos, no son relevantes en el dolor inducido por los estímulos mecánicos (35, 12). Sin embargo, nuestros datos muestran que la eliminación de las estas neuronas TRPV1+ abolió completamente la hiperalgesia mecánica inducida por PGE2. Aunque hay múltiples estudios que demuestran que las neuronas TRPV1+ juegan un papel fundamental en la hiperalgesia térmica inducida por PGE2 (30, 36), su papel en la hiperalgesia mecánica está poco explorado y no se conoce completamente el mecanismo de este proceso. Se ha descrito que la administración de PGE2 es capaz de inducir mecanosensibilidad en nociceptores silentes (37). Además, ha sido descrito que al menos algunos de los nociceptores silentes expresan TRPV1 (38). Por lo tanto, la hiperalgesia mecánica inducida por PGE2, mediada por neuronas TRPV1+, que describimos en este estudio podría explicarse por la capacidad de este algógeno químico de “despertar” a los nociceptores silentes mecanosensibles.

Es de destacar que en este trabajo mostramos que la eliminación de las neuronas TRPV1+ no alteró la hiperalgesia mecánica inducida por un algógeno químico diferente de la PGE2, en concreto por el GDNF. Este último también es un sensibilizador periférico, pero con especificidad por las neuronas C no peptidérgicas (IB4+) (7-12), las cuales perduran a pesar de la eliminación de las neuronas TRPV1+, según los datos aquí mostrados así como estudios previos (12, 39). Por lo tanto,

dependiendo del sensibilizador periférico utilizado se puede producir hiperalgesia mecánica de manera dependiente o independiente de las neuronas TRPV1+.

Aunque la PGB, y en general los ligandos α2δ, son fármacos de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático cuyos efectos son considerados de acción central (2, 4, 5, 6), esta subunidad α2δ de los canales de calcio dependientes de voltaje, se expresa tanto a nivel central como periférico (40). La expresión de la subunidad α2δ en el DRG se produce principalmente en las neuronas de pequeño diámetro (41, 42) y potencialmente podría jugar un papel tanto en la sensibilización de las neuronas C peptidérgicas por PGE2 como en la sensibilización de las neuronas C no peptidérgicas por el GDNF.

En este estudio mostramos que la PGB revierte la hiperalgesia mecánica inducida por PGE2. Además, el efecto antihiperalgésico de la PGB revirtió por el antagonista opioide periférico NxM, administrado a una dosis utilizada en estudios previos (2 mg/kg) para discriminar la analgesia opioide a nivel periférico de la central (12). Estos resultados ponen de manifiesto que parte del efecto analgésico de la PGB es debido a acciones periféricas, y actuando mediante el sistema opioide. Este efecto opioide periférico de la PGB no ha sido descrito con anterioridad. Sin embargo, se sabe que los gabapentinoides potencian la analgesia inducida por fármacos opioides (19, 20), por lo tanto, parece razonable especular que esta potenciación sea extensible a ligandos opioides de producción endógena (i.e. péptidos opioides endógenos). A pesar del efecto de la PGB en la hiperalgesia mecánica inducida por PGE2, esta no tuvo ningún efecto apreciable en la hiperalgesia inducida por GDNF. Teniendo en cuenta que la hiperalgesia inducida por PGE2 depende de la acción de las neuronas TRPV1, mientas que la hiperalgesia inducida por GDNF parece ser independiente de esta población neuronal (como se ha indicado en el párrafo anterior), una explicación a nuestros datos podría ser que las neuronas TRPV1, sensibilizadas con PGE2, son más susceptibles al efecto potenciador de la PGB sobre los péptidos opioides endógenos que las neuronas C no peptidérgicas sensibilizadas por GDNF. En este sentido, ha sido descrito que las neuronas TRPV1+ son particularmente ricas en receptores opioides, en concreto en el receptor opioide μ, mientras que las neuronas C no peptidérgicas carecen de este receptor (43).

En cuanto al origen de los péptidos opioides endógenos periféricos involucrados en el efecto antihiperalgésico de la PGB, se ha descrito que las células inmunitarias son una fuente prominente de dichos péptidos (22). Sin embargo, aquí mostramos que ni la administración de PGE2 ni de GDNF produce reclutamiento inmunitario alguno, por lo que los péptidos opioides endógenos deben provenir de una fuente diferente de las células del sistema inmunitario. Ha sido descrito que el péptido opioide EM-2 se expresa en las neuronas sensoriales periféricas CGRP+ en el DRG de rata, lo que podría indicar que este péptido opioide se expresa en nociceptores peptidérgicos (44, 21). Sin embargo, en la rata hay un alto grado de solapamiento entre las neuronas CGRP+ e IB4+ (11), por lo que es complicado llegar a esta conclusión. Sin embargo, en el ratón, las poblaciones de neuronas C pueden diferenciarse claramente mediante su marcaje con TRPV1+ (peptidérgicas) e IB4+ (no peptidérgicas), como se aprecia en nuestros resultados, y como nuestro grupo de investigación, y otros, han demostrado previamente (12, 43, 45, 46). En este estudio, demostramos que los nociceptores TRPV1+ en el ratón producen EM-2, pero no las neuronas IB4+. Por lo tanto, parece razonable pensar que esta expresión diferencial del EM-2 en las neuronas TRPV1+ sea la causa de que la PGB produzca el efecto antihiperalgésico dependiente de la acción opioide periférica tras la administración del sensibilizador de las neuronas TRPV1+ PGE2, mientras que es incapaz de producir este efecto antihiperalgésico cuando se usa un sensibilizador de otras poblaciones neuronales (p.ej. GDNF).

El TRPV1 es un canal de Ca^{2+}, y su activación produce un incremento de la concentración intracelular de este ion (7). Se ha descrito que la EM-2 es liberada por las neuronas del DRG en respuesta a incrementos de Ca2+ (44), por lo que la activación TRPV1 podría promover la liberación de EM-2 en nociceptores peptidérgicos sensibilizados. Según esto, la PGE2 podría estar simultáneamente sensibilizando la neurona TRPV1 y promoviendo la liberación del opioide endógeno, aunque el resultado neto de ambos procesos es la producción de hiperalgesia, y no de analgesia opioide. Sin embargo, la administración de PGB, por su capacidad en la potenciación de las acciones opioides, podría incrementar la acción de la EM-2 neuronal resultando en una acción analgésica.

Las neuronas TRPV1+, además de ser relevantes para la producción de la hipersensibilidad sensorial tras la administración de ciertos algógenos químicos,

son relevantes en la alodinia mecánica inducida por el paclitaxel (47, 48). Por ello, nos planteamos si la PGB producía un efecto en la hipersensibilidad sensorial dependiente de la acción opioide durante este tipo de neuropatía. Nuestros resultados muestran que la PGB revierte la alodinia mecánica inducida por el antineoplásico. Estos datos son concordantes con estudios previos que muestran el efecto antialodínico de los gabapentinoides en modelos de neuropatía inducida por paclitaxel o de otros antineoplásicos (49, 50). Además, demostramos por primera vez que el efecto de PGB en la alodinia inducida por paclitaxel también depende de la acción de opioides endógenos periféricos, puesto que revirtieron por Nx-M. Estos datos indican que los efectos opioides periféricos de PGB son relevantes durante el dolor neuropático.

Previamente, hemos demostrado que en el modelo de neuropatía inducida por un daño nervioso traumático, como es el SNI, se produce una infiltración masiva de macrófagos en neuronas del DRG (26). Sin embargo, durante la neuropatía inducida por paclitaxel hay datos contradictorios sobre el reclutamiento inmunitario a este nivel (51-55). Puesto que, como se ha comentado anteriormente, las células inmunitarias son capaces de producir y liberar péptidos opioides endógenos (56), es relevante estudiar si se produce el reclutamiento inmunitario en los animales tratados con paclitaxel, para explicar los efectos opioides periféricos de PGB. Sin embargo, en nuestras condiciones experimentales, no se produce el reclutamiento de macrófagos en el DRG tras el tratamiento con el antineoplásico, por lo que el origen de estos péptidos opioides endógenos debe ser diferente de las células del sistema inmunitario, posiblemente neuronal, lo que apunta de nuevo al posible papel de la EM-2 en el efecto de la PGB durante la neuropatía inducida por paclitaxel.

En conclusión, nuestros datos indican que pese a que los gabapentinoides son considerados fármacos de acción central, producen parte de su efecto analgésico por acciones periféricas, y mediante mecanismos que involucran la acción del sistema opioide endógeno. El mecanismo molecular exacto por el que se produce este efecto no se conoce, por lo que merece ser explorado en estudios futuros.

AGRADECIMIENTOS

Financiado por el programa FPU (MEC), proyecto SAF2016-80540-R (MINECO), grupo CTS 109 (Junta de Andalucía), y Esteve Pharmaceuticals.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gee N1, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. (1996). The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. J Biol Chem. 271(10), 5768-5776.

2. Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, Wratten J, Douglas L, Dolphin AC. (2007). Functional biology of the alpha(2)delta subunits of voltage-gated calcium channels. Trends Pharmacol Sci. 28(5), 220-228.

3. Taylor CP. (2009). Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – Calcium channel alpha2-delta (Cavalpha2-delta) ligands. Pain. 142(1-2), 13-16.

4. Dolphin AC. (2018). Voltage-gated calcium channel α2δ subunits: an assessment of proposed novel roles. F1000Res. 7.

5. Patel R, Dickenson AH. (2016). Mechanisms of the gabapentinoids and α2δ-1 calcium channel subunit in neuropathic pain. Pharmacol Res Perspect. 4(2), e00205.

6. Fornasari D. (2017). Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. Pain Ther. 6(Suppl 1), 25-33.

7. Bhave G, Gereau RW. (2004). Posttranslational mechanisms of peripheral sensitization. J Neurobiol. 61(1), 88-106.

8. Scholz J, Woolf CJ. (2007). The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. Nat Neurosci. 10(11), 1361-8.

9. Hua B, Gao Y, Kong X, Yang L, Hou W, Bao Y. (2015). New insights of nociceptor sensitization in bone cancer pain. Expert Opin Ther Targets. 19(2), 227-43.

10. Cheng JK, Ji RR. (2008). Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain. Neurochem Res. 33(10), 1970-8.

11. Woolf CJ, Ma Q. (2007). Nociceptors—Noxious Stimulus Detectors. Neuron. 55(3), 353-64.

12. Montilla-García Á, Perazzoli G, Tejada MÁ, González-Cano R, Sánchez-Fernández C, Cobos EJ, Baeyens JM. (2018). Modality-specific peripheral antinociceptive effects of μ-opioid agonists on heat and mechanical stimuli: Contribution of sigma-1 receptors. Neuropharm. 24(135), 328-342.

13. Weaver BA. (2014). How Taxol/paclitaxel kills cancer cells.Mol Biol Cell. 25(18), 2677-2681.

14. Xiao WH, Zheng H, Zheng FY, Nuydens R, Meert TF, Bennett GJ. (2011). Mitochondrial abnormality in sensory, but not motor, axons in paclitaxel-evoked painful peripheral neuropathy in the rat. Neuroscience. 199, 461-9.

15. Sisignano M, Baron R, Scholich K, Geisslinger G. (2014). Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. Nat Rev Neurol. 10(12), 694-707.

16. Dougherty PM, Cata JP, Cordella JV, Burton A, Weng HR. Pain. (2004). Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients. 109(1-2), 132-42.

17. Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, Casado-Sáenz E, Gutiérrez-Rivas E. (2010). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. Clin Transl Oncol. 12, 81-91.

18. Höke A, Ray M. (2014). Rodent models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. ILAR J. 54(3), 273-81.

19. Baird CR, Fox P, Colvin LA. (2014). Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: a survey among substance misusers. Eur Addict Res. 20(3),115-8.

20. Jokinen V, Lilius TO, Laitila J, Niemi M, Rauhala PV, Kalso EA. (2016). Pregabalin enhances the antinociceptive effect of oxycodone and morphine in thermal models of nociception in the rat without any pharmacokinetic interactions. Eur J Pain. 20(2), 297-306.

21. Sanderson Nydahl K, Skinner K, Julius D, Basbaum AI. (2004). Co-localization of endomorphin-2 and substance P in primary afferent nociceptors and effects of injury: a light and electron microscopic study in the rat. Eur J Neurosci. 19(7), 1789-99.

22. Tejada MÁ, Montilla-García Á, González-Cano R, Bravo-Caparrós I, Ruiz-Cantero MC, Nieto FR, Cobos EJ. (2018). Targeting immune-driven opioid analgesia by sigma-1 receptors: Opening the door to novel perspectives for the analgesic use of sigma-1 antagonists. Pharmacol Res. 131, 224-230.

23. Ruiz-Cantero MC, Montilla-García Á, Perazzoli G, Sánchez-Fernández C, Baeyens JM, Cobos EJ. (2018). Antagonismo sigma-1 revierte la hiperalgesia inducida por PGE2 de una manera dependiente de la activación opioide. V Encuentro en Neurociencias, Ed Sider S.C., España, pp 157-173.

24. Nieto FR, Cendán CM, Sánchez-Fernández C, Cobos EJ, Entrena JM, Tejada MA, Zamanillo D, Vela JM, Baeyens JM. (2012). Role of sigma-1 receptors in paclitaxel-induced neuropathic pain in mice. J Pain. 13(11), 1107-21.

25. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM YT. (1994). Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. J. Neurosci. Methods. 53(1), 55–63.

26. Bravo-Caparrós I, Ruiz-Cantero MC, Perazzoli G, Cronin SJF, Vela JM, Hamed MF, Penninger JM, Baeyens JM, Cobos EJ, Nieto FR. (2020). Sigma-1 receptors control neuropathic pain and macrophage infiltration into the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. FASEB J. 34(4), 5951-5966.

27. Tejada MA, Montilla-García A, Cronin SJ, Cikes D, Sánchez-Fernández C, González-Cano R, Ruiz-Cantero MC, Penninger JM, Vela JM, Baeyens JM, Cobos EJ. (2017). Sigma-1 receptors control immune-driven peripheral opioid analgesia during inflammation in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 114(31), 8396-8401.

28. Lin CR, Amaya F, Barrett L, Wang H, Takada J, Samad TA, Woolf CJ. (2006). Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity. J Pharmacol Exp Ther. 319(3), 1096-103.

29. Ferreira SH. (1972). Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. Nat New Biol. 240(102), 200-3.

30. Sekiguchi F, Aoki Y, Nakagawa M, Kanaoka D, Nishimoto Y, Tsubota-Matsunami M, Yamanaka R, Yoshida S, Kawabata A. (2013) AKAP-dependent sensitization of Ca(v) 3.2 channels via the EP(4) receptor/cAMP pathway mediates PGE(2) -induced mechanical hyperalgesia. Br J Pharmacol. 168(3), 734-45.

31. Kassuya CA, Ferreira J, Claudino RF, Calixto JB. (2007). Intraplantar PGE2 causes nociceptive behaviour and mechanical allodynia: the role of prostanoid E receptors and protein kinases. Br J Pharmacol. 150(6), 727-37.

32. Diniz DA, Petrocchi JA, Navarro LC, Souza TC, Castor MG, Perez AC, Duarte ID, Romero TR. (2015). Serotonin induces peripheral mechanical antihyperalgesic effects in mice. Eur J Pharmacol. 767, 94-7.

33. Sciberras DG, Goldenberg MM, Bolognese JA, James I, Baber NS. (1987). Inflammatory responses to intradermal injection of platelet activating factor, histamine and prostaglandin E2 in healthy volunteers: a double blind investigation. Br J Clin Pharmacol. 24(6), 753-61.

34. Kalinski P. (2012). Regulation of immune responses by prostaglandin E2. J Immunol. 188(1), 21-8.

35. Cavanaugh DJ, Lee H, Lo L, Shields SD, Zylka MJ, Basbaum AI, Anderson DJ. (2009). Distinct subsets of unmyelinated primary sensory fibers mediate behavioral responses to noxious thermal and mechanical stimuli. Proc Natl Acad Sci U S A. 106(22), 9075-80.

36. Szallasi A, Cortright DN, Blum CA, Eid SR. (2007). The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. Nat Rev Drug Discov. 6(5), 357-72.

37. Emery EC, Luiz AP, Sikandar S, Magnúsdóttir R, Dong X, Wood JN. (2016). In vivo characterization of distinct modality-specific subsets of somatosensory neurons using GCaMP. Sci Adv. 2(11), e1600990.

38. Prato V, Taberner FJ, Hockley JRF, Callejo G, Arcourt A1, Tazir B1, Hammer L1, Schad P, Heppenstall PA, Smith ES, Lechner SG. (2017). Functional and Molecular Characterization of Mechanoinsensitive "Silent" Nociceptors. Cell Rep. 21(11), 3102-3115.

39. Montilla-García Á, Tejada MÁ, Perazzoli G, Entrena JM, Portillo-Salido E, Fernández-Segura E, Cañizares FJ, Cobos EJ. (2017). Grip strength in mice with joint inflammation: A rheumatology function test sensitive to pain and analgesia. Neuropharmacology. 125, 231-242.

40. Dolphin AC. (2013). The α2δ subunits of voltage-gated calcium channels. F1000Res. 7. pii: F1000 Faculty Rev-1830.

41. Taylor CP, Garrido R. (2008). Immunostaining of rat brain, spinal cord, sensory neurons and skeletal muscle for calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) type 1 protein. Neuroscience. 155, 510–521.

42. Yusaf SP, Goodman J, Pinnock RD, Dixon AK, Lee K. (2001). Expression of voltage-gated calcium channel subunits in rat dorsal root ganglion neurons. Neurosci Lett. 311(2), 137-41.

43. Scherrer G, Imamachi N, Cao YQ, Contet C, Mennicken F, O'Donnell D, Kieffer BL, Basbaum AI. (2009). Dissociation of the opioid receptor mechanisms that control mechanical and heat pain. Cell. 137(6), 1148-59.

44. Scanlin HL, Carroll EA, Jenkins VK, Balkowiec A. (2008). Endomorphin-2 is released from newborn rat primary sensory neurons in a frequency- and calcium-dependent manner. Eur J Neurosci. 27(10), 2629-42.

45. Cavanaugh DJ, Lee H, Lo L, Shields SD, Zylka MJ, Basbaum AI, Anderson DJ. (2009). Distinct subsets of unmyelinated primary sensory fibers mediate behavioral responses to noxious thermal and mechanical stimuli. Proc Natl Acad Sci U S A. 106(22):9075-80.

46. Molliver DC, Rau KK, Jankowski MP, Soneji DJ, Baumbauer KM, Koerber HR. (2016). Deletion of the murine ATP/UTP receptor P2Y2 alters mechanical and thermal response properties in polymodal cutaneous afferents. Neuroscience. 332, 223-30.

47. Luo J, Bavencoffe A, Yang P, Feng J, Yin S, Qian A, Yu W, Liu S, Gong X, Cai T, Walters ET, Dessauer CW, Hu H. (2018). Zinc Inhibits TRPV1 to Alleviate Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. J Neurosci. 38(2), 474-483.

48. Rossato MF, Rigo FK, Oliveira SM, Guerra GP, Silva CR, Cunha TM, Gomez MV, Ferreira J, Trevisan G. (2018). Participation of transient receptor potential vanilloid 1 in paclitaxel-induced acute visceral and peripheral nociception in rodents. Eur J Pharmacol. 828, 42-51.

49. Nozaki-Taguchi N, Chaplan SR, Higuera ES, Ajakwe RC, Yaksh TL. (2001). Vincristine-induced allodynia in the rat. Pain. 93, 69–76.

50. Lynch JJ 3rd, Wade CL, Zhong CM, Mikusa JP, Honore P. (2004). Attenuation of mechanical allodynia by clinically utilized drugs in a rat chemotherapy-induced neuropathic pain model. Pain. 110, 56–63.

51. Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Jonas BM, Sevcik MA, Koewler NJ, Ghilardi JR, Wong GY, Mantyh PW. (2007). Intravenous paclitaxel administration in the rat induces a peripheral sensory neuropathy characterized by macrophage infiltration and injury to sensory neurons and their supporting cells. Exp Neurol. 203(1), 42-54.

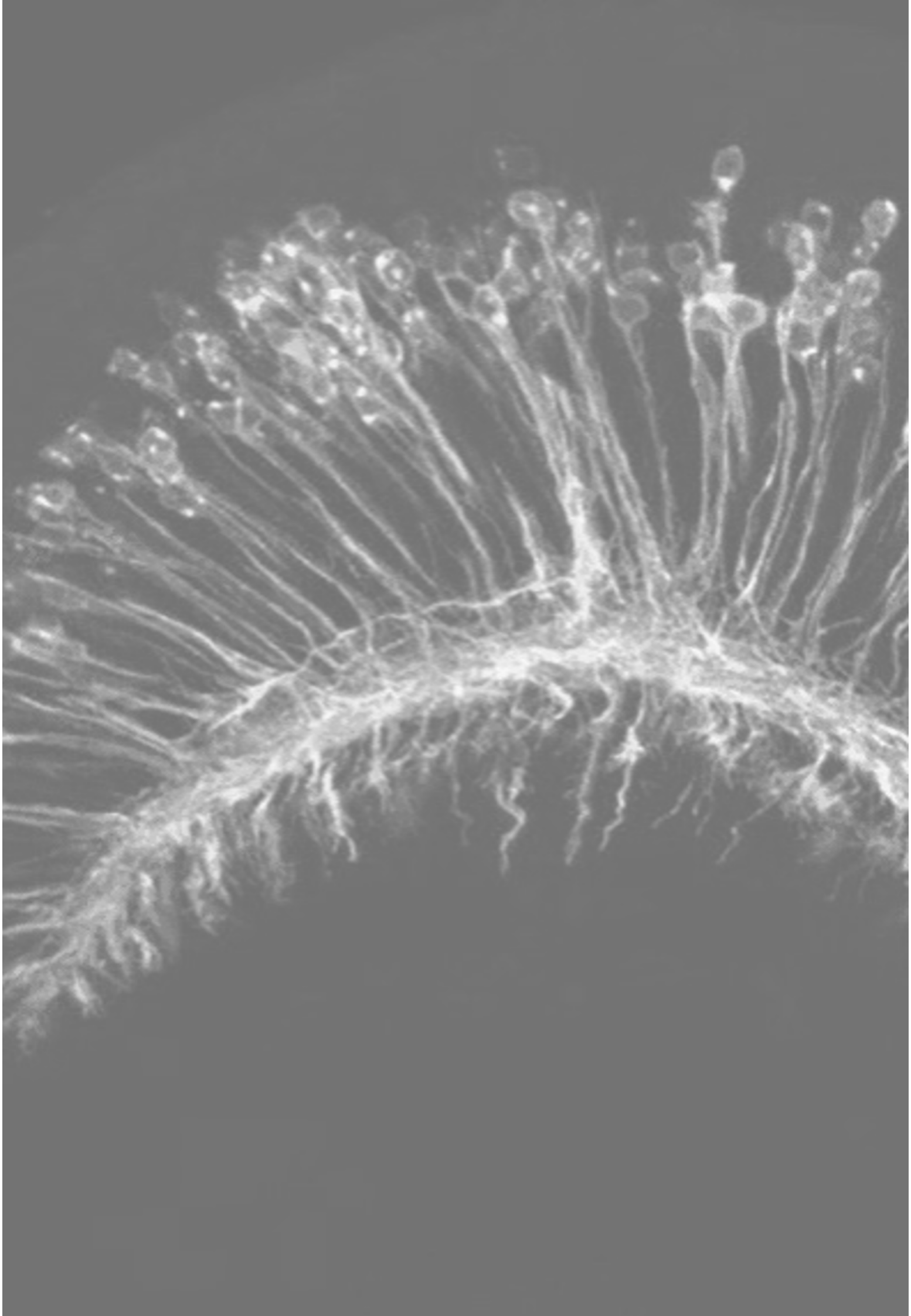
52. Luo X, Huh Y, Bang S, He Q, Zhang L, Matsuda M, Ji RR. (2019). Macrophage Toll-like Receptor 9 Contributes to Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain in Male Mice. J Neurosci. 39(35), 6848-6864.

53. Zhang H, Li Y, de Carvalho-Barbosa M, Kavelaars A, Heijnen CJ, Albrecht PJ, Dougherty PM. (2016). Dorsal Root Ganglion Infiltration by Macrophages Contributes to Paclitaxel Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. J Pain. 17(7):775-86.

54. Makker PG, Duffy SS, Lees JG, Perera CJ, Tonkin RS, Butovsky O, Park SB, Goldstein D, Moalem-Taylor G. (2017). Characterisation of Immune and Neuroinflammatory Changes Associated with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. PLoS One. 12(1), e0170814.

55. Zheng FY, Xiao W-H, Bennett GJ. (2011). The response of spinal microglia to chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathies is distinct from that evoked by traumatic nerve injuries. Neuroscience. 176, 447–454.

56. Hua S, Cabot PJ. (2010). Mechanisms of peripheral immune-cell-mediated analgesia in inflammation: clinical and therapeutic implications. Trends Pharmacol Sci. 31(9), 427-33.



Capítulo 8

FTO gene, depression and obesity.

Zarza-Rebollo JA, Molina E, Rivera M

ABSTRACT

Depression and obesity are main causes of disease burden and disability as well as major global health problems worldwide. Both conditions are highly prevalent and risk factors for chronic physical diseases. Although depression and obesity frequently cooccur, the direction of their association has not been completely elucidated yet and several mechanisms implicated in their comorbidity have been proposed. Within biological mechanisms, it has been revealed the existence of an overlap of common genetic variants between both disorders. The fat mass- and obesity-associated (*FTO*) gene has one of the strongest links with obesity and high body mass index (BMI) in the human population. Besides, this gene is highly expressed in the brain and its recently described role catalysing the demethylation of N6-methyladenosine (m6A), indicates that it may play a role in the nervous system and could confer risk for the development of depression. Although genetic studies performed in both conditions independently have recently provided important results, research on this comorbidity needs to be promoted. The aim of this work is to perform a systematic review of the scientific literature examining the relationship between *FTO* gene, BMI or obesity and depression, in order to assess the role of this gene on the relationship between these disorders.

INTRODUCTION

Depression and obesity are major global health problems. They are main causes of disease burden and disability, leading to severe implications not only in public health and economy, but also at the personal level (1–4). Independently, both conditions are highly prevalent and risk factors for chronic physical conditions such as type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension (5–7), among others. Furthermore, these two conditions are frequently comorbid, leading to a more severe impact on individuals´ general health (8–10). Even though obesity and a higher body mass index (BMI) have been reported to be associated with a higher risk of developing depression (11–13), the direction of the association between these disorders has not been completely elucidated yet (14, 15). Evidence from epidemiological studies indicates that depression and obesity have a strong bidirectional relationship, i.e., BMI increases the risk for developing depression, and vice versa, individuals with depression have an increased risk of high BMI, both in adults (16, 17), and in adolescents (18). Nevertheless, the causes leading to this comorbidity remains largely unknown and several mechanisms have been proposed.

These mechanisms can be common to both conditions or be present in a first condition and lead to an increased susceptibility to develop the second. For instance, psychological pathways, such as stigma or low self-esteem, are prone to trigger a vicious cycle involving both conditions (19, 20). Besides, several biological mechanisms have been suggested to be involved in this relationship, including physiological, genetic and molecular pathways. These mechanisms include the dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity. It consists mainly of the neuroendocrine system being responsible of secretion and regulation of cortisol in humans, modulating body processes implicated in both depression and obesity (21, 22). Inflammation processes have also been described to be involved in both conditions and may play a role in their co-occurrence (23, 24). Moreover, neuroendocrine mechanisms, e.g. the leptin-melanocortin pathway, with a well-established role in obesity, have recently been proposed to be involved in depression (25, 26) too. Furthermore, the heterogeneity of depression entangles

this relationship and opens the way to multiple possible mechanisms involved (see Milaneschi, et al (27) for a review).

Within biological mechanisms, genetic risk factors have also been proposed as a potential factor involved in the comorbidity between depression and obesity (28–30). Concerning obesity, multiple genome-wide association studies (GWAS) have investigated the association between different polymorphisms with obesity or BMI, resulting in multiple loci reported to be associated with both conditions (31–34). A recent meta-analysis including 339,224 individuals has found 97 polymorphisms associated with body mass index (BMI) and obesity (30). Another novel combined GWAS meta-analysis of approximately 700,000 participants of European ancestry identified 941 near-independent significant SNPs for BMI, at 549 polygenic loci (35). Both studies, following pathway enrichment analyses, highlight the role of genes involved in the development of the central nervous system (35), and pathways related to its function, such as synaptic function or neurotransmitter signalling (30). On the other hand, in the last years GWAS studies have led to a rapid increase in the number of loci known to influence the risk for depression. Recent GWAS meta-analyses including 480,359 and 807,553 individuals have identified 44 and 102 independent single-nucleotide polymorphisms (SNPs), respectively, associated with depression (36, 37)**.** Particularly, among the 44 SNPs described by Wray and colleagues associated with depression, there were multiple SNPs located in genes related to BMI and obesity, such as *NEGR1* and *OLFM4* (36).

Besides, it has been revealed the existence of an overlap of common genetic variants between both disorders. It is estimated that up to 12% of the genetic component of depression is shared with obesity (38). In addition, these genes belong to important interrelated signalling pathways involved in the aetiology of both conditions, e.g., signalling of dopamine and serotonin receptors, leptin, AMPK, axonal guidance and corticotrophin-releasing hormone, among others (38).

Within the genes related to obesity and BMI, the fat mass- and obesity-associated (*FTO*) gene has one of the strongest links with these conditions in the human population. It was the first gene associated with differences in BMI in two independent GWAS from European populations (33, 34). Its effect in BMI and obesity has been further confirmed in many independent studies, as well as in large GWAS studies (see Fawcett, et al (39) for a review). These results, however, have

been reported to be less or not significant in other ancestries (40–42). The SNPs found in the first intron of the *FTO* gene have been related to differences between groups in BMI (by 0.39 kg/m^2 for each allele), and also in the risk of obesity (by 1.20-fold) (43).

Among the SNPs identified in the *FTO* gene, it is worth mentioning the rs9939609, the most studied polymorphism in this gene. The presence of the risk 'A' allele of this polymorphism, located in the first intron, has been reported to be associated with increased odds of obesity and body weight (32, 34). Moreover, this allele has also been associated with processes related to BMI increase, such as energy intake increase (44), or reduction of satiety (45). Although multiple pathways have been hypothesised, the mechanisms underlying a direct relationship of this polymorphism on BMI and obesity are still unknown (see Loos, et al (46) for a review).

On the other hand, this polymorphism has also been studied in depression independently of BMI or obesity, although scarcely. To the best of our knowledge, only two studies carried out in Asian populations have evaluated this association to date (47, 48). In 2015, Du et al, performed a case-control study including 738 depression cases and 1098 controls and did not find any association between the *FTO* polymorphism and depression. Shortly after, a meta-analysis including the previous cohort and a total of 6531 cases and 12359, also found no evidence of association. However, the *FTO* gene is highly expressed in the brain, making it possible to hypothesise about its role in the development of depression (33). Furthermore, its role catalysing the demethylation of N6-methyladenosine (m^6A) (49) has been recently described, which has also been proposed to have an important role in the nervous system and associated diseases (50).

As it has been mentioned above, the relationship between *FTO* gene and its most studied polymorphism (rs9939609) in obesity and BMI has been explored in a large number of studies. Given that the evidence shows an association between this gene and obesity or BMI, and the existence of a strong bidirectional relationship between depression and obesity, more research including the involvement of this gene in both conditions will be required for a better understanding of the genetic comorbidity of these disorders.

The aim of this work is to perform a systematic review of the scientific literature examining the relationship between the *FTO* gene, BMI or obesity and depression, in order to assess the possible role of this gene on the relationship between these disorders.

METHODS

- **SEARCH STRATEGY AND STUDY SELECTION**

All procedures were conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines (51). Databases used for identifying studies of interest were PubMed (MEDLINE), Web of Science, Scopus and PsycINFO. The search was performed during October – November 2019.

The search strategy was: *FTO* AND (BMI OR obes*) AND (depress* OR "mental disorders" OR "psychiatric disorders"). Studies were eligible for inclusion if they met the following criteria: original articles or reviews of observational studies that analyse the relationship between diagnostically assessed depression, BMI or obesity and *FTO* gene, performed in humans, published in the last 10 years, in English or Spanish, with full-text available. If the latter were not possible, alternatively, corresponding authors would be contacted and requested the manuscript. Ultimately, access to the article would be paid. First, we selected articles reviewing their titles and abstracts. Further, we fully read those papers selected and also the ones whose eligibility was not clear after reading the abstract. Two reviewers assessed the eligibility of the studies independently. If there was disagreement between the reviewers, this was resolved by consensus. Finally, we evaluated every selected document using the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) checklist (52), in order to ensure an optimal methodological quality.

- **DATA EXTRACTION**

We extracted data from the eligible manuscripts into a spreadsheet including document´s reference, authors, year of publication, sample size and characteristics (cases and controls, when applicable), statistical analysis performed, and results

(odds ratios or beta coefficients, confidence intervals or standard errors and p-values).

RESULTS

The initial search performed in the different databases identified 115 studies, of which 40 full-texts articles remained after screening for the inclusion criteria and removing duplicates. In total, 5 studies were included in the qualitative synthesis. The main aims of these studies were distinguishable. Two of them focused on the relationship between *FTO* gene and BMI, considering depressive status as a covariate. The remaining three studies investigated the effect of *FTO* on depression, including BMI as a covariate. The reasons for not including the remaining 35 articles were: not considering depression or assessing it without a diagnosis following the criteria of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10 or previous versions) or the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5 or previous versions) criteria (53, 54). Also, the studies that excluded participants with depression, did not consider the *FTO* gene, were methodological articles or assessed other variables not related, were excluded from the systematic review. Figure 1 shows the PRISMA flowchart with the studies selection for the systematic review. The most relevant information regarding the methodology and results of the documents included in the present systematic review is detailed in Table 1.

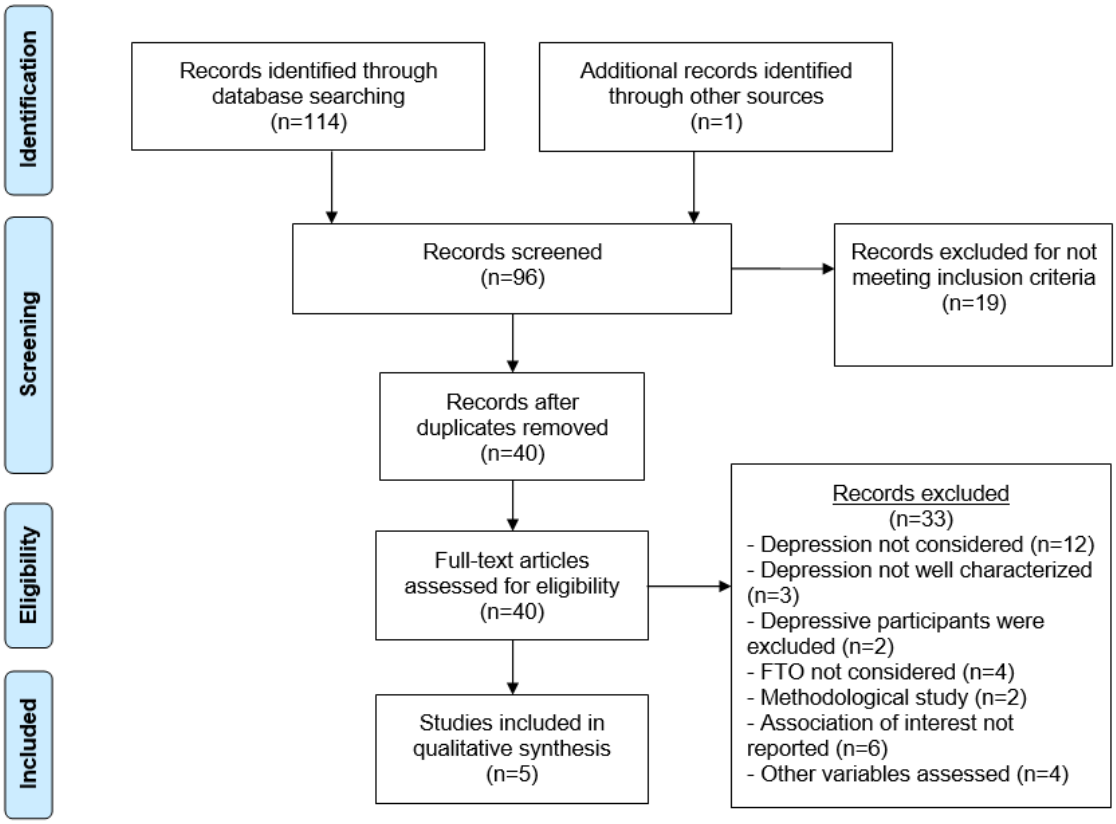


Fig 1. PRISMA flowchart showing studies selection for the systematic review. PubMed (MEDLINE), Web of Science, Scopus and PsycINFO databases were searched to identify studies relating FTO polymorphisms with depression and BMI or obesity.

- **EFFECT OF THE *FTO* GENE ON BMI**

In 2012, Rivera and colleagues investigated the genetic influence of 88 SNPs, including the *FTO* polymorphism rs9939609, on BMI (55). They included a total of 2,442 individuals with major depressive disorder from the Radiant study, which was sourced from three studies: Depression Case-Control (DeCC) study, Depression Network (DeNT) study and Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. Controls were 809 individuals without any psychiatric disorder. They found an association between the rs9939609 polymorphism and BMI, in the whole sample, including depression cases and controls (β = -0.006, P = 0.0149). When they analysed cases with depression and controls separately, the results showed that the SNPs were only associated with BMI in the depression cases group and not in the controls. Finally, they found a significant interaction effect between genotype and depression in relation to BMI, i.e., depression moderated the effect of *FTO* on BMI (β= -0.01, P = 0.0047). Thus, there was a significant difference in BMI in

the individuals with depression carrying the *FTO* risk allele, being higher on average compared to their psychiatrically healthy counterparts. This study reported for the first time that having depression moderates the effect of the *FTO* gene on BMI, suggesting the implication of this gene in the mechanism underlying the association between depression and obesity. The interaction effect between the rs9939609 polymorphism and depression was also present in the combined sample, considering together the discovery cohort and a larger sample from the PsyCoLaus study, with a total of 3,738 cases with depression and 2,499 controls (β= -0.01, s.e. = 0.03, P = 0.001).

Later, in 2017 Rivera et al. further investigated the effect of the *FTO* polymorphism rs9939609 in BMI in three new cohorts (GSK, MARS and NESDA/NTR) of individuals with depression and controls without any psychiatric disorder, and performed a meta-analysis (56). In the replication cohorts, they found a significant interaction between the *FTO*, BMI and depression with fixed effects meta-analysis (β = 0.12, s.e. = 0.03, P = 2.7 x 10^{-4}) and Han/Eskin random effects method (β = 0.1, s.e. = 0,11, P = 1.41 x 10^{-7}). When they combined the discovery cohorts with the new cohorts in a meta-analysis including 6,902 cases and 6,799 controls, random effects meta-analysis also supported the interaction (β = 0.12, s.e. = 0.05, P = 0.027), being highly significant when the Han/Eskin method was used (β= 0.12, s.e. = 0.05, P =6.9 x 10^{-8}). This corresponded to a difference in the BMI values higher in a 2.2% for cases with depression, for each risk allele, additional to the effect of *FTO* itself on BMI.

- **EFFECT OF THE *FTO* GENE ON DEPRESSION**

In 2013, Samaan and colleagues conducted a case-control study and a meta-analysis, including 6,561 depression cases and 21,932 controls from four different cohorts (EpiDREAM, INTERHEART, DeCC, CoLaus) (57). In this study they aimed to investigate the association between the *FTO* variant rs9939609 and depression. In the discovery sample (EpiDREAM), which included 3,187 individuals with depression and 14,020 controls, they found that the rs9939609 'A' risk variant was associated with depression (OR = 0.92, 95%CI = (0.87–0.98), P = 0.0076) and reduced the risk of depression by 6% for each copy of this allele, independently of BMI. When they examined this association in the replication cohorts, they did not

find any association between the SNP and depression in the three samples (INTERHEART: OR = 0.89, 95%CI = (0.78–1.00), P = 0.05; DeCC: OR = 0.91, 95%CI = (0.79–1.04), P = 0.18; CoLaus: OR = 0.98, 95%CI = (0.88–1.09), P = 0.75). The overall results from a meta-analysis including the four cohorts showed an association between the rs9939609 polymorphism and depression (OR = 0.92, 95%CI = (0.89–0.97), P = $3 \cdot 10^{-4}$).

Shortly after, Milaneschi and colleagues performed the same association analyses between *FTO* rs9939609 polymorphism and depression as in the paper of Samaan et al (58). They included individuals from two cohorts consisting of 1,544 depression cases from the NESDA study and 2,806 controls from the NESDA and the NTR studies. In addition, they also explored the association between rs9939609 and three clinical depression subtypes: severe typical, moderate severity and severe atypical. Atypical depression features increased appetite, hypersomnia and weight gain, in contrast to typical or melancholic depression. They also found an association between the rs9939609 'A' risk variant and BMI (OR = 1.492, 95%CI = (1.363–1.632), P = 1.56×10^{-5}) and between BMI and depression (OR = 1.08, 95%CI = (1.07–1.10), P = $5.47 \text{x} 10^{-24}$). In contrast to the results obtained by the study of Samaan et al, the *FTO* variant was no longer significantly associated with depression after additional adjustment for BMI. However, when they considered depression subtypes, they found statistically significant differences in a multinomial logistic regression in the severe atypical subtype, before and after correcting the analyses for BMI (adjusting for age, sex and principal components: OR = 1.42, 95%CI = 1.18–1.71, P = 1.84×10^{-4}; adjusting for the previous covariates + BMI: OR = 1.34, 95%CI = 1.11–1.61, P = 0.003).

In 2014, Hung and colleagues using a different methodological approach, performed a Mendelian randomisation study to test the causal relationship between obesity and depression. The Mendelian randomisation is a novel approach which makes possible to define a causal role between a potential cause and an outcome, by using genetic variants reliably associated with the potential cause as instrumental variables. They studied the effect of another variant of the *FTO* gene, rs3751812, which is in absolute linkage disequilibrium with the rs9939609 polymorphism, as an instrumental variable of BMI, on its relationship with depression (59). Here, they used the *FTO* genotype, due to its robust association with BMI, in an additive model

to assess its relationship with BMI and depression in the Radiant study, including 2,430 individuals with depression and 792 controls with any psychiatric disorder. The *FTO* genotype was found to be associated with BMI after adjusting for different covariates (age, gender, depression status and principal components of ancestry) (B = 0.048, P = 0.011 for one risk allele in rs3751812; B = 0.062, P = 0.001 for two risk alleles in rs3751812). Moreover, BMI was associated with depression after a probit regression analysis (coefficient = 0.05, 95%CI = (0.04–0.06), P<0.001). However, the results of the prediction of depression risk using this SNP as an instrumental variable for BMI (coefficient = -0.03, 95%CI = (-0.18–0.13), P = 0.73), showed that this association was not due to the effect of the *FTO* genotype on BMI.

Table 1a: Description of the studies included in the systematic review, focusing on the relationship between *FTO* gene and BMI. β: beta coefficient; s.e.: standard error; *P*: p-value.

* In Rivera et al., 2012 (55), rs9939609 was only assessed in the UK subsample from the Radiant cohort.

Reference	Sample				Results					
	Cohort		Cases	Controls	Association with BMI			Interaction (*FTO*, BMI & depression)		
					β	s.e.	*P*	β	s.e.	*P*
Rivera et al. 2012	Discovery	Radiant (UK subsample)*	1361	813	-0.006	-	0.0149	-0.01	-	0.0047
	Replication	PsyCoLaus	1296	1690	-	-	0.0058	-	-	0.0444
	Meta-analysis		3738	2499	-	-	-	-0.01	0.03	0.001
Rivera et al., 2017	Discovery	Extended Radiant	2442	809	0.08	0.02	0.001	0.18	0.06	0.002
		PsyCoLaus	1296	1698	0.07	0.02	0.006	0.12	0.05	0.034
	Replication	GSK	821	856	0.04	0.03	0.193	-0.09	0.07	0.168
		MARS	575	541	0.06	0.04	0.119	0.26	0.15	0.083
		NESDA/NTR	1768	2895	0.09	0.02	$1.2 \cdot 10^{-5}$	0.19	0.04	3.2×10^{-6}
	Meta-analysis: *fixed effects model*		6902	6799	0.07	0.01	$1.3 \cdot 10^{-12}$	0.13	0.03	3.1×10^{-7}
	Meta-analysis: *random effects model*		6902	6799	-	-	-	0.12	0.05	0.027
	Meta-analysis: *Han/Eskin model*		6902	6799	-	-	-	0.12	0.05	6.91×10^{-8}

Table 1b: Description of the studies included in the systematic review, focusing on the relationship between *FTO* gene and depression. OR: odds ratio; CI: confidence interval; *P*: p-value.

* In Hung et al., 2014, prediction of the risk, as well as its dispersion, is measured with the beta coefficient.

Reference	Sample				Results		
	Cohort		Cases	Controls	Association with depression		
					OR	CI	P
Samaan et al., 2013	Discovery	EpiDREAM	3187	14020	0.92	0.87 – 0.98	0.0076
	Replication	INTERHEART	1359	813	0.89	0.78 – 1.00	0.05
		DeCC	719	5401	0.91	0.79 – 1.04	0.18
		CoLaus	1296	1698	0.98	0.88 – 1.09	0.75
	Meta-analysis		6561	21932	0.92	0.89 – 0.97	$3x10^{-4}$
Milaneschi et al., 2014	Discovery	NESDA + NTR (2470 controls)	255 (severe typical)	2806	1.01	0.83 – 1.23	0.93
			687 (moderate intensity)		1.10	0.97 – 1.24	0.14
			256 (severe atypical)		1.34	1.11 – 1.61	0.003
			1544 (all cases)		1.07	0.98 – 1.18	0.107
Hung et al., 2014	Discovery	Radiant	2430	792	-0.03*	-0.18– 0.13*	0.73

DISCUSSION

The main aim of this study was to conduct a systematic review of the scientific literature about the relationship between the *FTO* gene, depression and BMI or obesity. There is an extensive literature of studies investigating the association between the *FTO* gene and BMI or obesity, with evidence of higher BMI and obesity risk associated to SNPs in the first intron of the *FTO* gene (43). Much less information is available concerning the involvement of this gene in depression, only a couple of studies in Asian populations, which found no significant associations between this gene and depression (47, 48). Even though the latest study performed a meta-analysis with a large sample size, several considerations that could explain the negative results should be taken into account, such as allelic frequencies in different ethnicities, sex differences in depression risk, and differences among clinical subtypes of depression. In contrast, there are hardly any studies that investigates the association between *FTO* gene and both depression and obesity or BMI concurrently, even though the relationship between depression and obesity has been largely investigated. Moreover, the evidence of the presence of this gene in the brain makes plausible the hypothesis that there is an implication of *FTO* in both conditions (33). Its expression in human brain areas such as hypothalamus, adrenal glands and pituitary, confers this gene a potential role in the previously mentioned HPA axis, an important shared mechanism between the origin of depression and body weight regulation (33).

In this respect, Rivera and colleagues reported in 2009, for the first time, an interaction between *FTO* gene, depression and BMI (55), which suggested that *FTO* is involved in the mechanism underlying the largely reported association between depression and obesity. Their results were replicated in 2017 in a large meta-analysis including 13,701 individuals from five different cohorts, showing that depression increases the effect of *FTO* gene on BMI and point to a genetic mechanism by which individuals who suffer from depression are at increased risk for obesity and higher BMI (56).

The results presented by Samaan and colleagues investigated the presence of a link between the *FTO* rs9939609 variant and the risk of depression (57). They found an inverse association between the risk 'A' allele and major depression in the

discovery sample, which was not significant in any of the three replication cohorts. However, when they performed a meta-analysis, the results showed a significant association between *FTO* and depression. It is worth mentioning that in the discovery sample of this study, depression was assessed by the participants with a self-reported questionnaire, answering two questions: whether they had experienced a variety of symptoms associated to depression in the past 12 months and whether they lasted a minimum of 2 weeks. In contrast, in the replication cohorts, depression was clinically ascertained following DSM-IV or ICD-10 criteria. The differences found in the results from the discovery sample and the replication cohorts could be due to the different method used for the diagnosis of depression, as self-report of depression (SRD) is not a clinically based diagnosis (60). Indeed, different studies conclude that even though SRD methods are able to identify depression with a certain degree of confidence, the confirmation of the disease following an expert's interview remains as the most efficient method to assess the diagnosis of depression (61–63). This points to the need of an appropriate diagnosis method for depression, following well-established criteria.

Soon after, Milaneschi and colleagues, tried to replicate Samaan´s results studying the effect of this genetic variant on the risk of depression (58), and going a step further classifying depression cases into severe typical, moderate severity and severe atypical. These profiles are usually associated with divergent metabolic functioning, being the patients with atypical depression those characterized with a higher rate of obesity and increased appetite (64, 65). They did not find the previously reported protective effect of the risk allele of the rs9939609 polymorphism, found by Samaan and colleagues (57). However, they found a statistically significant risk effect in the severe atypical subtype which was independent of BMI. Their results show the importance of including depression subtypes in genetic association studies as they can contribute to the variability of results. It is probable that the conclusions about the association between *FTO* and depression may be different when considering the heterogeneity of depression (58).

We consider that further research investigating the genetic relationship between depression and obesity or BMI should include a more detailed clinical characterization of the sample. Given the considerable heterogeneity of depression, the definition of clinical subtypes may allow to find a more precise connection

between similar phenotypes and consider the comorbid presence of other conditions.

In the Mendelian randomization study performed by Hung and colleagues, although the regression analysis found that higher BMI was strongly associated with depression, the genetic instrumental variable analysis did not support the hypothesis that higher BMI raises the risk of developing depression using the polymorphism studied in *FTO* gene (59).

As it has been previously described, multiple mechanisms are implicated in the highly reported association between depression and obesity. These include from psychological to physiological mechanisms. Furthermore, upcoming studies analysing the expression of the *FTO* gene in the brain and its role in the demethylation will contribute to unravelling the underlying molecular pathways involved in these disorders. For instance, the function of *FTO* in the brain may affect further than its sole relationship with depression. Thus, recent approaches are trying to assess the existing link between the *FTO* gene and different neuropsychiatric disorders, i.e., depression, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy and anxiety (66). These are promising studies based on murine models, which even though are not able to be inferred to humans, could shed light on the role of the *FTO* gene on the comorbidity between obesity and depression. Finally, the findings in recent years have been crucial to providing a deeper insight into the genetic architecture of depression. Particularly, two massive GWAS have led to the identification of more than a hundred independent loci associated with depression (36, 37). Interestingly, multiple of these reported SNPs are located in genes associated to BMI and obesity, e.g. *NEGR1* and *OLFM4* (36). Besides, research in obesity and BMI has led to a prolific amount of candidate SNPs associated with these conditions (30, 35). Although genetic studies performed in both conditions independently have recently provided important results, research on this comorbidity needs to be promoted.

Given the evidence of the involvement of *FTO* in obesity and BMI and its potential role in depression, along with its recently described implication in the central nervous system and high expression in the brain, it seems obvious the need of further studies that investigate the role of this gene in both conditions, with the aim of shedding some light on the genetic basis of this comorbidity.

REFERENCES

1. Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet (London, England), 349(9063), 1436–1442. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07495-8.

2. Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS medicine, 3(11), e442. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442

3. Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H., & Graubard, B. I. (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 309(1), 71–82. https://doi.org/10.1001/jama.2012.113905

4. Murray, C. J. L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., … Memish, Z. A. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet (London, England), 380(9859), 2197–2223. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4

5. Sartorius, N. (2007). Physical illness in people with mental disorders. World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA), 6(1), 3–4.

6. Wulsin, L. R., Vaillant, G. E., & Wells, V. E. (1999). A systematic review of the mortality of depression. Psychosomatic Medicine, 61(1), 6–17. https://doi.org/10.1097/00006842-199901000-00003

7. Apovian, C. M. (2016). Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. The American Journal of Managed Care, 22(7 Suppl), s176-185.

8. Farmer, A., Korszun, A., Owen, M. J., Craddock, N., Jones, L., Jones, I., … McGuffin, P. (2008). Medical disorders in people with recurrent depression. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 192(5), 351–355. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.038380

9. DE Hert, M., Correll, C. U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., … Leucht, S. (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA), 10(1), 52–77. https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x

10. Gabilondo, A., Rojas-Farreras, S., Vilagut, G., Haro, J. M., Fernández, A., Pinto-Meza, A., & Alonso, J. (2010). Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: results from the ESEMeD-Spain project. Journal of Affective Disorders, 120(1–3), 76–85. https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.016

11. Scott, K. M., McGee, M. A., Wells, J. E., & Oakley Browne, M. A. (2008). Obesity and mental disorders in the adult general population. Journal of Psychosomatic Research, 64(1), 97–105. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.09.006

12. Onyike, C. U., Crum, R. M., Lee, H. B., Lyketsos, C. G., & Eaton, W. W. (2003). Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. American Journal of Epidemiology, 158(12), 1139–1147.

https://doi.org/10.1093/aje/kwg275

13. Silva, D. A., Coutinho, E. da S. F., Ferriani, L. O., & Viana, M. C. (2020). Depression subtypes and obesity in adults: A systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews, 21(3). https://doi.org/10.1111/obr.12966

14. Blaine, B. (2008). Does depression cause obesity?: A meta-analysis of longitudinal studies of depression and weight control. Journal of Health Psychology, 13(8), 1190–1197. https://doi.org/10.1177/1359105308095977

15. Roberts, R. E., Deleger, S., Strawbridge, W. J., & Kaplan, G. A. (2003). Prospective association between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity, 27(4), 514–521. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802204

16. Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Archives of General Psychiatry, 67(3), 220–229. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2

17. Mannan, M., Mamun, A., Doi, S., & Clavarino, A. (2016). Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. Asian Journal of Psychiatry, 21, 51–66. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.12.008

18. Mannan, M., Mamun, A., Doi, S., & Clavarino, A. (2016). Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. PloS One, 11(6), e0157240. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157240

19. Preiss, K., Brennan, L., & Clarke, D. (2013). A systematic review of variables associated with the relationship between obesity and depression. Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity, 14(11), 906–918. https://doi.org/10.1111/obr.12052

20. Atlantis, E., & Ball, K. (2008). Association between weight perception and psychological distress. International Journal of Obesity, 32(4), 715–721. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803762

21. Holsboer, F. (2000). The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. Neuropsychopharmacology, 23(5), 477–501. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00159-7

22. Pasquali, R., & Vicennati, V. (2000). Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in different obesity phenotypes. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity, 24 Suppl 2, S47-49.

23. Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends in Immunology, 27(1), 24–31. https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006

24. Shoelson, S. E., Herrero, L., & Naaz, A. (2007). Obesity, inflammation, and insulin resistance.

Gastroenterology, 132(6), 2169–2180. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.059

25. Guo, M., Huang, T.-Y., Garza, J. C., Chua, S. C., & Lu, X.-Y. (2013). Selective deletion of leptin receptors in adult hippocampus induces depression-related behaviours. The International Journal of Neuropsychopharmacology, 16(4), 857–867. https://doi.org/10.1017/S1461145712000703

26. Durakoglugil, M., Irving, A. J., & Harvey, J. (2005). Leptin induces a novel form of NMDA receptor-dependent long-term depression. Journal of Neurochemistry, 95(2), 396–405. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03375.x

27. Milaneschi, Y., Lamers, F., Berk, M., & Penninx, B. W. J. H. (2020). Depression Heterogeneity and Its Biological Underpinnings: Toward Immunometabolic Depression. Biological Psychiatry, 88(5), 369–380. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.014

28. Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. The American Journal of Psychiatry, 157(10), 1552–1562. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552

29. Maes, H. H., Neale, M. C., & Eaves, L. J. (1997). Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. Behavior Genetics, 27(4), 325–351. https://doi.org/10.1023/a:1025635913927

30. Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., … Speliotes, E. K. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature, 518(7538), 197–206. https://doi.org/10.1038/nature14177

31. Fall, T., & Ingelsson, E. (2014). Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. Molecular and Cellular Endocrinology, 382(1), 740–757. https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.018

32. Scuteri, A., Sanna, S., Chen, W.-M., Uda, M., Albai, G., Strait, J., … Abecasis, G. R. (2007). Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. PLoS genetics, 3(7), e115. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030115

33. Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., … Froguel, P. (2007). Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. Nature Genetics, 39(6), 724–726. https://doi.org/10.1038/ng2048

34. Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., … McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science (New York, N.Y.), 316(5826), 889–894. https://doi.org/10.1126/science.1141634

35. Yengo, L., Sidorenko, J., Kemper, K. E., Zheng, Z., Wood, A. R., Weedon, M. N., … GIANT Consortium. (2018). Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. Human Molecular Genetics, 27(20), 3641–3649. https://doi.org/10.1093/hmg/ddy271

36. Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., … Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. Nature Genetics, 50(5), 668–681. https://doi.org/10.1038/s41588-018-

0090-3

37. Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T.-K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shirali, M., … McIntosh, A. M. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. Nature Neuroscience, 22(3), 343–352. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7

38. Amare, A. T., Schubert, K. O., Klingler-Hoffmann, M., Cohen-Woods, S., & Baune, B. T. (2017). The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. Translational Psychiatry, 7(1), e1007. https://doi.org/10.1038/tp.2016.261

39. Fawcett, K. A., & Barroso, I. (2010). The genetics of obesity: FTO leads the way. Trends in genetics: TIG, 26(6), 266–274. https://doi.org/10.1016/j.tig.2010.02.006

40. Babenko, V., Babenko, R., Gamieldien, J., & Markel, A. (2019). FTO haplotyping underlines high obesity risk for European populations. BMC medical genomics, 12(Suppl 2), 46. https://doi.org/10.1186/s12920-019-0491-x

41. Mao, L., Fang, Y., Campbell, M., & Southerland, W. M. (2017). Population differentiation in allele frequencies of obesity-associated SNPs. BMC genomics, 18(1), 861. https://doi.org/10.1186/s12864-017-4262-9

42. Adeyemo, A., Chen, G., Zhou, J., Shriner, D., Doumatey, A., Huang, H., & Rotimi, C. (2010). FTO genetic variation and association with obesity in West Africans and African Americans. Diabetes, 59(6), 1549–1554. https://doi.org/10.2337/db09-1252

43. Speliotes, E. K., Willer, C. J., Berndt, S. I., Monda, K. L., Thorleifsson, G., Jackson, A. U., … Loos, R. J. F. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. Nature Genetics, 42(11), 937–948. https://doi.org/10.1038/ng.686

44. Cecil, J. E., Tavendale, R., Watt, P., Hetherington, M. M., & Palmer, C. N. A. (2008). An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. The New England Journal of Medicine, 359(24), 2558–2566. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803839

45. Wardle, J., Carnell, S., Haworth, C. M. A., Farooqi, I. S., O'Rahilly, S., & Plomin, R. (2008). Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 93(9), 3640–3643. https://doi.org/10.1210/jc.2008-0472

46. Loos, R. J. F., & Yeo, G. S. H. (2014). The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. Nature Reviews. Endocrinology, 10(1), 51–61. https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.227

47. Du, T., Rao, S., Wu, L., Ye, N., Liu, Z., Hu, H., … Xu, Q. (2015). An association study of the m6A genes with major depressive disorder in Chinese Han population. Journal of Affective Disorders, 183, 279–286. https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.025

48. Yao, Y., Wen, Y., Du, T., Sun, N., Deng, H., Ryan, J., & Rao, S. (2016). Meta-analysis indicates that SNP rs9939609 within FTO is not associated with major depressive disorder (MDD) in Asian population. Journal of Affective Disorders, 193, 27–30. https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.048

49. Niu, Y., Zhao, X., Wu, Y.-S., Li, M.-M., Wang, X.-J., & Yang, Y.-G. (2013). N6-methyl-adenosine (m6A) in RNA: an old modification with a novel epigenetic function. Genomics, Proteomics & Bioinformatics, 11(1), 8–17. https://doi.org/10.1016/j.gpb.2012.12.002

50. Du, K., Zhang, L., Lee, T., & Sun, T. (2019). m6A RNA Methylation Controls Neural Development and Is Involved in Human Diseases. Molecular Neurobiology, 56(3), 1596–1606. https://doi.org/10.1007/s12035-018-1138-1

51. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS medicine, 6(7), e1000097. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097

52. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Harbour, R. T., & Forsyth, L. (2008). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Ediburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Retrieved from http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf

53. World Health Organization. (1990). Major depressive disorder. In International statistical classification of diseases and related health problems (10th ed.). http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/F32.

54. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition.). American Psychiatric Association. https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596

55. Rivera, M., Cohen-Woods, S., Kapur, K., Breen, G., Ng, M. Y., Butler, A. W., … McGuffin, P. (2012). Depressive disorder moderates the effect of the FTO gene on body mass index. Molecular Psychiatry, 17(6), 604–611. https://doi.org/10.1038/mp.2011.45

56. Rivera, M., Locke, A. E., Corre, T., Czamara, D., Wolf, C., Ching-Lopez, A., … McGuffin, P. (2017). Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: meta-analysis of 13701 individuals. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 211(2), 70–76. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.183475

57. Samaan, Z., Anand, S. S., Anand, S., Zhang, X., Desai, D., Rivera, M., … Meyre, D. (2013). The protective effect of the obesity-associated rs9939609 A variant in fat mass- and obesity-associated gene on depression. Molecular Psychiatry, 18(12), 1281–1286. https://doi.org/10.1038/mp.2012.160

58. Milaneschi, Y., Lamers, F., Mbarek, H., Hottenga, J.-J., Boomsma, D. I., & Penninx, B. W. J. H. (2014). The effect of FTO rs9939609 on major depression differs across MDD subtypes. Molecular Psychiatry, 19(9), 960–962. https://doi.org/10.1038/mp.2014.4

59. Hung, C.-F., Rivera, M., Craddock, N., Owen, M. J., Gill, M., Korszun, A., … McGuffin, P. (2014). Relationship between obesity and the risk of clinically significant depression: Mendelian randomisation study. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 205(1), 24–28. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.130419

60. Block, M., Stern, D. B., Raman, K., Lee, S., Carey, J., Humphreys, A. A., … Breiter, H. C. (2014). The relationship between self-report of depression and media usage. Frontiers in Human Neuroscience, 8. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00712

61. Eaton, W. W., Neufeld, K., Chen, L.-S., & Cai, G. (2000). A Comparison of Self-report and Clinical Diagnostic Interviews for Depression: Diagnostic Interview Schedule and Schedules for

Clinical Assessment in Neuropsychiatry in the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Follow-up. Archives of General Psychiatry, 57(3), 217. https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.3.217

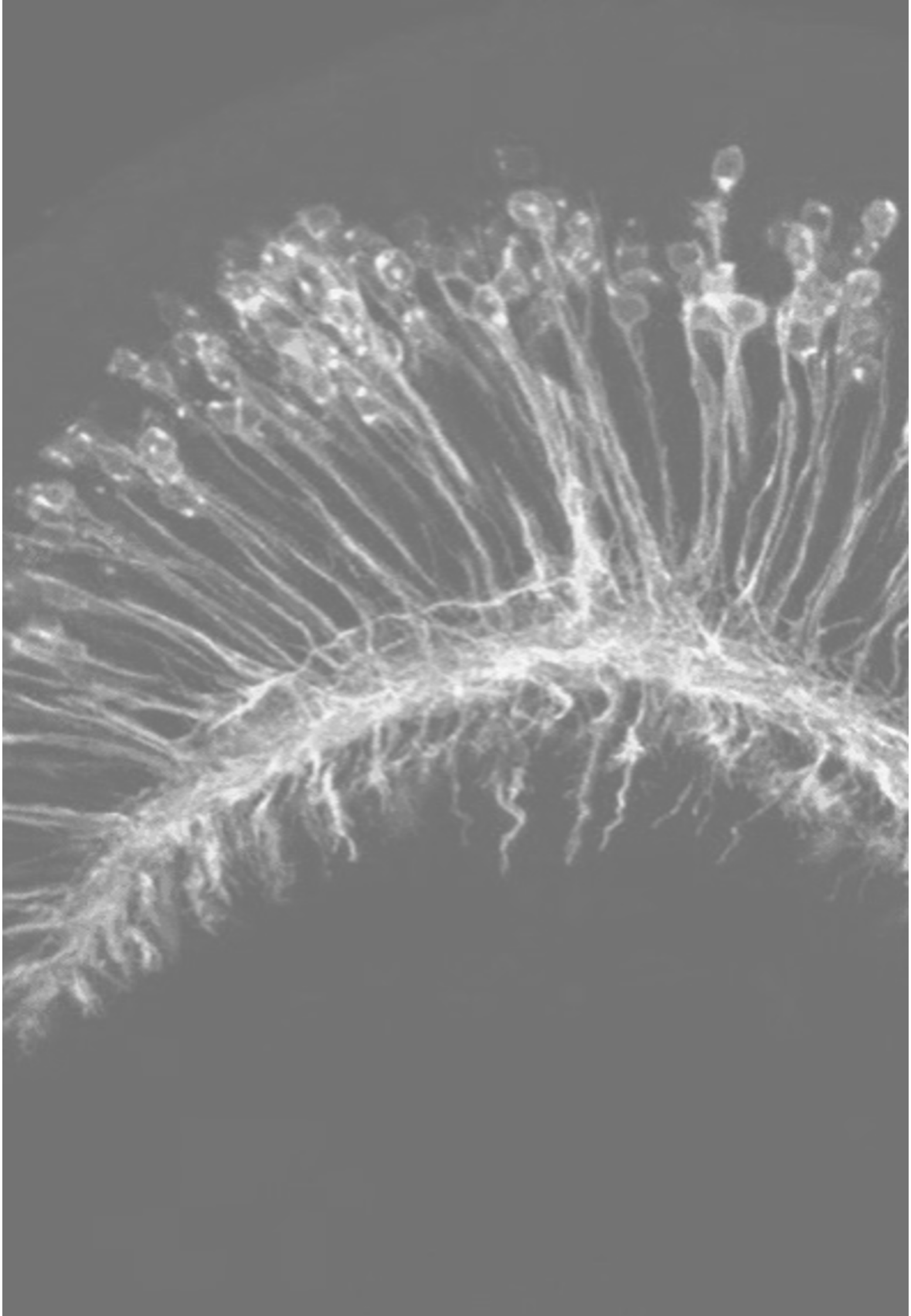
62. Sanchez-Villegas, A., Schlatter, J., Ortuno, F., Lahortiga, F., Pla, J., Benito, S., & Martinez-Gonzalez, M. A. (2008). Validity of a self-reported diagnosis of depression among participants in a cohort study using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). BMC Psychiatry, 8(1), 43. https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-43

63. Hedayati, S. S., Bosworth, H. B., Kuchibhatla, M., Kimmel, P. L., & Szczech, L. A. (2006). The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. Kidney International, 69(9), 1662–1668. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000308

64. Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K. R., de Jonge, P., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. W. J. H. (2013). Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. Molecular Psychiatry, 18(6), 692–699. https://doi.org/10.1038/mp.2012.144

65. Penninx, B. W. J. H., Milaneschi, Y., Lamers, F., & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. BMC medicine, 11, 129. https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-129

66. Annapoorna, P. K., Iyer, H., Parnaik, T., Narasimhan, H., Bhattacharya, A., & Kumar, A. (2019). FTO: An Emerging Molecular Player in Neuropsychiatric Diseases. Neuroscience, 418, 15–24. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.08.021



Capítulo 9

Papel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la relación entre depresión y ejercicio físico.

Gómez-Hernández L, Zarza-Rebollo JA, Molina E, Pérez-Gutierrez AM, Rivera M.

RESUMEN

El trastorno depresivo mayor, o depresión, es el trastorno mental más frecuente y una de las principales causas de carga de enfermedad y discapacidad a nivel mundial. Los mecanismos moleculares subyacentes a su etiología no están del todo claros y siguen siendo objeto de estudio. Recientemente se le ha atribuido al factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *brain-derived neurotrofic factor*) un papel en el desarrollo de esta enfermedad, dada su implicación en procesos de aprendizaje y memoria, y en la regulación de la plasticidad neuronal. Por otro lado, también es conocido el papel de la actividad física en la mejora de los síntomas depresivos en pacientes con depresión, y existe evidencia de que un posible factor implicado en esta mejora podría ser el BDNF. Esta revisión sistemática tiene como objetivo evaluar el papel del BDNF en la relación existente entre depresión y actividad física. Para ello, tras una búsqueda sistemática en las principales bases de datos bibliográficas, cumplieron los criterios de inclusión un total de 17 estudios, entre artículos originales, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Del total, en 5 de ellos se evaluaba el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF*, obteniendo resultados contradictorios en cuanto a una posible asociación entre este polimorfismo, depresión y actividad física. Los 12 estudios restantes tenían como objetivo la evaluación de los niveles de la proteína BDNF en sangre y el cambio en éstos tras una intervención con actividad física, en cuanto al desarrollo o la mejora de síntomas depresivos. En este sentido, se distingue entre efecto del ejercicio agudo y efecto de una intervención crónica. La heterogeneidad en el diseño metodológico de los estudios y en las muestras imposibilitaron extraer resultados concluyentes. En conclusión, esta revisión sistemática es un reflejo de la investigación reciente en

el estudio del BDNF en la relación entre depresión y actividad física, dejando patente la necesidad de un mayor número de investigaciones en este campo, así como de la necesidad de estandarizar los parámetros de las intervenciones, con el fin de poder llegar a obtener resultados concluyentes.

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor o depresión es uno de los trastornos mentales más frecuentes a nivel mundial, y afecta aproximadamente a más de 300 millones de personas (Organización Mundial de la Salud, 2020). Tiene una etiología multifactorial con factores implicados de tipo psicológico (personalidad, etc.), social (acontecimientos vitales estresantes, grado de apoyo social, etc.) y biológico (eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HPA), vías de neurotransmisión, niveles de proteínas cerebrales clave, plasticidad cerebral, carga genética individual, etc.)

Centrándonos en los mecanismos biológicos que subyacen a la depresión, en la actualidad todavía no se conocen con seguridad cuáles son los mecanismos moleculares implicados, aunque se han propuesto diferentes factores pueden estar asociados con este trastorno. Por una parte, existen evidencias que sugieren que el estrés oxidativo juega un papel importante en la depresión, estando elevado en los pacientes deprimidos (1, 2). Por otra parte, se ha comprobado que en la fisiopatología de la depresión existe una cierta disfunción en el eje HPA (3), una desregulación de la transmisión de serotonina (4–6), y un aumento de la liberación de citoquinas proinflamatorias (7). Asimismo, varias investigaciones han demostrado que puede observarse una mayor disfunción celular en las áreas cortical y límbica del cerebro (8, 9) en las personas afectadas por este trastorno, las cuales están altamente relacionadas con la disminución en la actividad neurotrófica (10). Esta baja actividad neurotrófica está asociada con un número reducido de células en el córtex prefrontal (11), en la amígdala (12, 13) y con una disminución del volumen del hipocampo (14, 15). En conjunto, todas estas alteraciones neurobiológicas se manifiestan en una pérdida de la neuroplasticidad. Esta es una propiedad del cerebro esencial en los procesos de aprendizaje y memoria (16), y numerosos estudios afirman que puede estar influenciada por el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *brain-derived neurotrophic factor*) (17). La

proteína BDNF forma parte de las neurotrofinas, una familia de proteínas sintetizadas en el cerebro que contribuyen a la supervivencia, el crecimiento y mantenimiento de las neuronas, y que participan en una variedad de funciones relacionadas con el aprendizaje y la memoria. Esta molécula se encuentra predominantemente en el hipocampo y en la corteza cerebral, y tiene un importante papel en la regulación de la plasticidad neuronal dependiente de actividad, que es necesaria para el mantenimiento de la función neuronal (18). Para comprender mejor el BDNF, es fundamental considerar la distinción entre variantes genéticas y niveles de proteína.

Existe evidencia de que ciertas alteraciones en el BDNF pueden dar lugar a deficiencia de la memoria relacionada con la edad, depresión y atrofia del hipocampo (8, 9, 19, 20). La proteína BDNF induce la formación de espinas dendríticas y promueve el crecimiento celular y la supervivencia de neuronas serotonérgicas (21, 22), las cuales están implicadas en la fisiopatología de la depresión y la plasticidad sináptica (23).

A nivel genético, existe un polimorfismo funcional localizado en el gen que codifica para la proteína BDNF que provoca la sustitución del aminoácido Valina por Metionina en el codón 66 del prodominio del péptido BDNF, lo que altera la secreción y el tráfico intracelular de BDNF, y que ha sido asociado con un mayor riesgo de padecer depresión (24), aunque estos hallazgos no son aún del todo concluyentes (25–27).

Así pues, diferentes estudios han encontrado una disminución en los niveles de BDNF en suero y plasma de personas con depresión (28, 29) o casos de suicidio (30, 31), y se ha descrito una normalización de estos niveles en respuesta a diversos tratamientos como antidepresivos (32) o actividad física (33). Asimismo, las personas con depresión muestran alteraciones en el nivel y la función del BDNF en regiones específicas del cerebro de modo que se han visto disminuidos en el hipocampo y el córtex prefrontal medial (34), lo cual provoca la disfunción de los astrocitos y la microglía en los circuitos depresivos (27).

Actualmente, la primera línea de tratamiento para la depresión son los antidepresivos (35), especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), aunque la tasa de remisión es tan solo del 60% (36). Debido a esta falta de eficacia de los antidepresivos, uno de los enfoques más relevantes para

tratar esta enfermedad es la utilización de la medicina personalizada (37), donde una de las opciones más estudiadas es la prescripción de actividad física (38).

La actividad física consiste en la realización de actividades que requieren gasto energético e implican movimientos del cuerpo producidos por músculos esqueléticos (39). Está demostrado que la realización de ejercicio de forma regular modula el humor a través de varios mecanismos, que incluyen un aumento de la autoeficacia, aumento de la motivación y la energía, y mejor función psicosocial (40). Asimismo, promueve adaptaciones neurobiológicas positivas como el aumento de la neurogénesis en el hipocampo, de la neurotransmisión monoaminérgica y del crecimiento sináptico (41, 42). Por ello se sugiere que estas acciones puedan ser las responsables de mejorar los síntomas depresivos, la memoria, y otras funciones cognitivas (43, 44), aunque aún no se conocen los mecanismos moleculares por los que se ejercen dichas acciones (43, 45, 46). Además, existe evidencia de que las intervenciones con actividad física pueden reducir el riesgo de depresión (47, 48), facilitar la recuperación (49, 50) y minimizar la incidencia de recaída (51, 52).

El estudio de las rutas neurobiológicas por las cuales el ejercicio reduce los síntomas depresivos podría ayudar a mejorar la eficacia de esta posible estrategia terapéutica (53) y una de las hipótesis que se está evaluando actualmente es la participación de la proteína BDNF, ya que la actividad física afecta a la producción de esta neurotrofina y promueve la mejora de la plasticidad cerebral (43, 45, 46). Se ha demostrado que la actividad física y el ejercicio aumentan los niveles de BDNF en el hipocampo y otras regiones del cerebro, y que aumentan todavía más cuando se combina con restricción calórica, ya que se trata de una de las neurotrofinas más inducibles por la actividad física (27). Además, existe evidencia de que la actividad física produce adaptaciones neuroplásticas centrales a través de la optimización de los niveles de BDNF. El ejercicio es capaz de mejorar la liberación y la función del BDNF en la sinapsis, y con ello promover la integridad de las espinas dendríticas, prevenir la atrofia del hipocampo, reducir la disfunción astrocítica, y activar otras rutas celulares que contribuyen a la plasticidad (10, 54, 55). Por ello, se considera que su acción permite que tengan lugar los procesos homeostáticos necesarios para el mantenimiento, reparación y reorganización de los circuitos que se encuentran dañados en los individuos con depresión (27).

Aparte de su importante acción a nivel cerebral, la actividad física tiene la ventaja de ser fácilmente manejable y medible a largo plazo (19), lo que demuestra su potencialidad terapéutica para la depresión.

La relación entre la depresión, el ejercicio físico y el BDNF se muestra como una posible interacción muy interesante para el desarrollo de una terapia efectiva para esta enfermedad. Sin embargo, todavía quedan por discernir los mecanismos moleculares que la regulan. La mayor incógnita que se presenta es conocer si el BDNF actúa como un biomarcador o como un mecanismo causal de la depresión. Asimismo, es necesario un mejor entendimiento de cómo las distintas variables del ejercicio (tipo de actividad, duración e intensidad, entre otras) mejoran los síntomas y la fisiopatología de la depresión para poder identificar la mejor forma de manejar esta posible estrategia terapéutica.

OBJETIVOS

- **OBJETIVO PRINCIPAL**

Revisar la literatura científica publicada en los últimos 10 años para analizar cuál es el papel del BDNF (niveles de proteína o variabilidad genética) en la posible relación del ejercicio físico con la prevalencia de depresión o la mejora de síntomas depresivos.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar y describir las características principales de los documentos científicos publicados en los últimos 10 años sobre el papel del BDNF (niveles de proteína o variabilidad genética) en la posible relación del ejercicio físico con la prevalencia de depresión o la mejora de síntomas depresivos.
- Realizar un análisis del contenido de los documentos seleccionados en la presente revisión para describir si existe una relación entre depresión, ejercicio físico y BDNF.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

Con el objetivo previamente descrito, se escogieron palabras clave para realizar la búsqueda bibliográfica, utilizando para ello los tesauros MeSH (Medical Subject Headings, U.S. National Library of Medicine) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud, Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias Médicas).

La combinación de estos descriptores con los operadores boleanos "AND" y "OR" dio lugar a la siguiente ecuación de búsqueda: (BDNF OR "level* of protein") AND (gen* OR polymorphism OR SNP OR "Single Nucleotide Polymorphism") AND ("physical exercise" OR exercise OR "physical activity") AND (depress* OR MDD OR "unipolar disorder").

La búsqueda sistemática de documentos de la literatura científica se llevó a cabo en las bases de datos de cobertura internacional Pubmed, Scopus, Web of Science y PsycInfo entre los meses de marzo y mayo de 2020 y seguidamente se realizó la selección de artículos según los criterios de inclusión especificados a continuación.

Se seleccionaron tanto artículos científicos originales como revisiones sistemáticas, publicados en los últimos 10 años, en inglés o en español, con un diseño epidemiológico observacional (transversal o longitudinal) y experimental, que estudiaran la relación entre la actividad física, la depresión y el BDNF en población general adulta, y que tuvieran calidad metodológica suficiente para incluirlos en esta revisión. Ésta fue evaluada mediante las herramientas SIGN (56) para los estudios de diseño observacional y JADAD (57) para los experimentales. Concretamente, sólo aquellos estudios observacionales que tuvieron una calidad alta o aceptable según la herramienta SIGN así como los ensayos clínicos con una puntuación mayor que 3 en la escala JADAD fueron incluidos en la presente revisión. En la Figura 1 se detalla el proceso de búsqueda y selección de documentos.

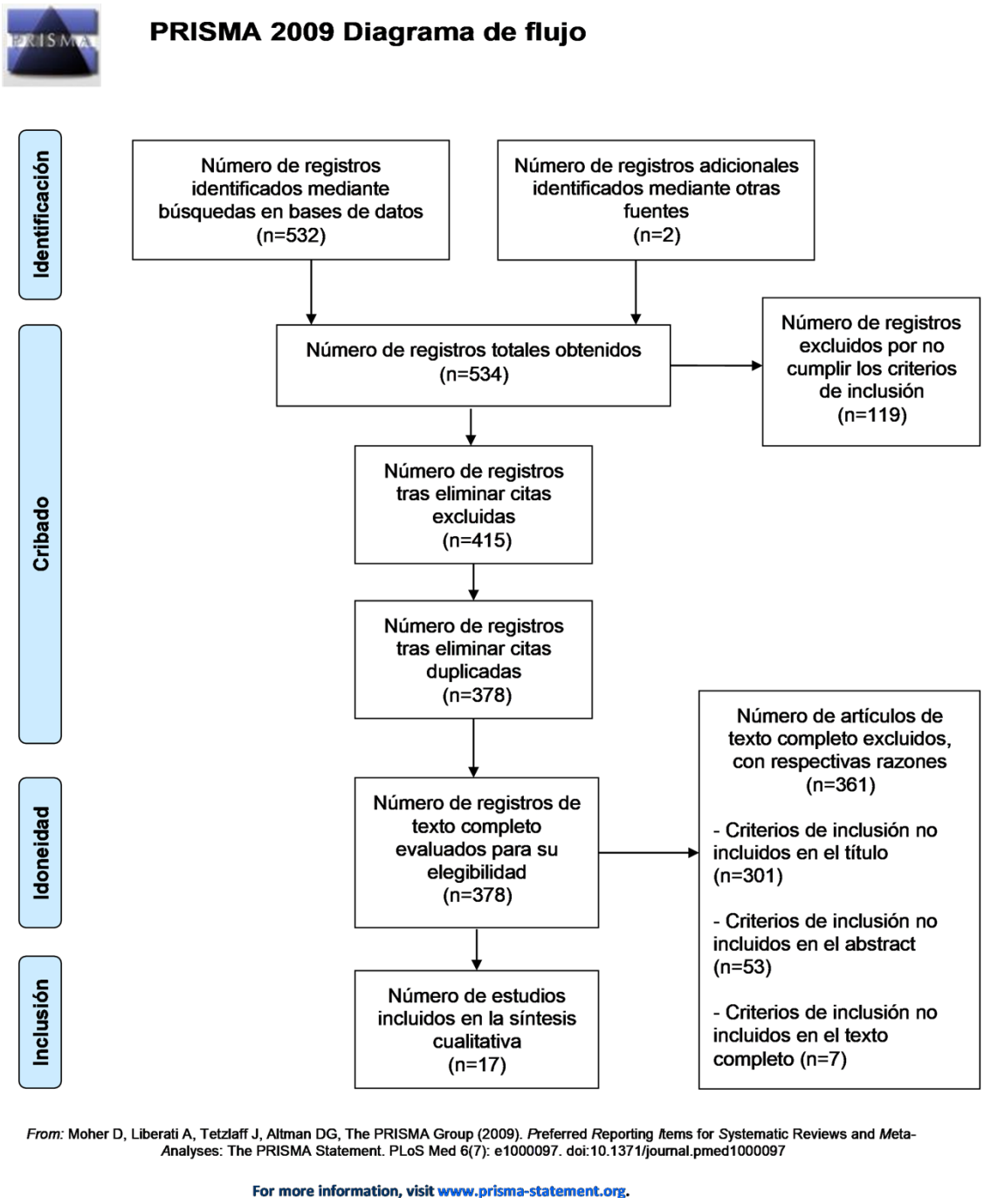


Fig 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos

- **EXTRACCIÓN DE DATOS**

Para llevar a cabo la extracción de los principales datos de los documentos incluidos en la presente revisión, se creó una tabla de Microsoft Excel, con los siguientes ítems para cada uno de ellos: referencia bibliográfica; tipo de estudio;

diseño epidemiológico; objetivos; tipo de muestra (tamaño muestral y características); variables principales exploradas (ejercicio, depresión y polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* o niveles de la proteína BDNF); técnicas e instrumentos clinimétricos y principales resultados.

RESULTADOS

- **CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN**

La población de los artículos escogidos para esta revisión fueron adultos jóvenes y de mediana edad (aproximadamente entre 18 y 60 años) en 10 de los 17; mientras que en 5 de 17 realizaron la intervención en personas de edad avanzada (mayores de 60 años). Asimismo, en 3 artículos (46, 58, 59) exclusivamente participaron mujeres.

- **ANÁLISIS DE BDNF Y CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN**

En esta revisión los estudios se clasifican en dos grupos según si analizan el gen *BDNF* o niveles de la proteína BDNF. Asimismo, estos últimos se pueden dividir entre aquéllos que evaluaron el cambio en los niveles de BDNF tras una intervención de ejercicio aguda (2/17), y los que lo determinaron después de una intervención de ejercicio crónica, es decir, después de varias sesiones de entrenamiento (9/17).

Cabe mencionar que 2 de los 17 artículos de la presente revisión corresponden a revisiones sistemáticas.

- **ESTUDIOS QUE ANALIZAN EL POLIMORFISMO VAL66MET DEL GEN *BDNF*** (TABLA 1(A))

El equipo de Gujral y colaboradores (2014) realizó un estudio para comprobar el efecto del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* en la asociación entre la actividad física y los síntomas depresivos en una muestra de 1.072 adultos de mediana edad (525 hombres y 547 mujeres). Los resultados de este estudio mostraron que los

síntomas depresivos eran mayores en los portadores del alelo Met que en los homocigotos para el alelo Val (p=0,03), aunque la relación solo era significativa en hombres; mientras que la actividad física estaba asociada con menores síntomas depresivos solo en mujeres (p=0,01). Además, encontraron que el polimorfismo Val66Met no modera el efecto de la actividad física en los síntomas depresivos en adultos de edad media (p=0,94) (60).

Siguiendo esta misma línea, los autores Dotson y colaboradores (2016) llevaron a cabo un estudio experimental para examinar el impacto de la variabilidad genética y el sexo en los cambios en los síntomas depresivos tras realizar una intervención con actividad física en una muestra de 365 adultos sedentarios, además de determinar si el ejercicio físico mejoraba la magnitud de los síntomas depresivos. Para ello los pacientes se dividieron en dos grupos, donde uno tendría una intervención con ejercicio físico durante 12 meses en un centro especializado, mientras que el otro tendría una intervención con educación sobre la salud en la edad. Los síntomas depresivos se evaluaban mediante la escala CES-D (*Center for Epidemiology Scale for Depression*), al comienzo del experimento. En este caso, los resultados del estudio mostraron que los hombres con intervención de ejercicio presentaban la mayor disminución de síntomas depresivos, con un beneficio preferencial de los portadores masculinos del alelo Met (p=0,043). Asimismo, se concluyó que el impacto del ejercicio físico en los síntomas depresivos dependía del genotipo y del sexo (p=0,079) (61).

Por otro lado, Haslacher y colaboradores (2015) investigaron si los deportes de resistencia intensivos modulaban el efecto de riesgo genético para depresión en una cohorte de atletas de maratón de edad avanzada (>60 años) (58 controles y 55 atletas), que debían haber participado en al menos una competición en los 3 años anteriores al estudio y realizar más de 2 horas de ejercicio físico a la semana. Para evaluar el estado depresivo de los participantes utilizaron las escalas BDI (*Beck Depression Inventory*) y GDS (*Geriatric Depression Scale*). Los resultados mostraron la existencia de una interacción estadísticamente significativa entre el grupo (atletas vs controles) y el hecho de portar el alelo de riesgo Met, confiriendo un mayor riesgo a presentar síntomas depresivos, para ambas escalas (BDI: p=0,027, GDS: p=0,013). Además, entre los homocigotos Val/Val, los controles no atletas tenían un riesgo

relativo de 3,54 (95% CI=1,276-9,802) de obtener una puntuación ≥10 en la escala BDI, mientras que no se encontraron diferencias en cuanto al riesgo de síntomas depresivos entre controles y atletas entre los portadores del alelo Met. Por ello se concluye que el ejercicio afecta positivamente al *BDNF*, y que este efecto es mayor en los homocigotos Val/Val (62).

Rahman y colaboradores (2017) realizaron un estudio experimental para investigar si el polimorfismo Val66Met modulaba la mejora de los síntomas depresivos tras una intervención con ejercicio físico, además de comprobar la influencia que tiene la adversidad en la infancia en esa mejora. En una muestra de 547 individuos se evaluó el genotipo para el gen *BDNF*, así como la puntuación de depresión al principio y al final del tratamiento utilizando la escala MADRS (*Montgomery Åsberg Depression Rating Scale),* y la habilidad de apego social mediante 5 preguntas de la subescala de ISIS (*Interview Schedule for Social Interaction*). De la muestra, el grupo que iba a realizar el ejercicio se dividió aleatoriamente en tres niveles de intensidad y se les recomendó asistir a 3 sesiones semanales en un gimnasio. Los resultados mostraron que la proporción de participantes que respondían al tratamiento era menor en los portadores del alelo Met expuestos a adversidad en la infancia; mientras que aquellos portadores Met que no reportaron ninguna exposición a adversidad en la infancia tenían una mayor respuesta al tratamiento con ejercicio ($p<0,05$), en comparación con los sujetos homocigotos para el alelo Val (63).

Finalmente, el grupo de Pitts y colaboradores (2020), con un estudio más reciente, ofrece una aproximación diferente ya que su objetivo consiste en evaluar si el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* y la actividad física modulan el efecto deletéreo de la depresión en el funcionamiento cognitivo de una muestra de 1.386 militares veteranos de Estados Unidos. Esta muestra se dividió en dos grupos: aquellos que practicaban ejercicio (con una mediana de 3 días en semana), y aquellos que no. Se utilizó la escala PHQ-2 (*The Patient Health Questionnaire-2*) para evaluar los síntomas depresivos. Los resultados mostraron que el ejercicio físico modulaba la asociación entre la depresión y la función cognitiva, ya que, entre los participantes con depresión, los que hacían ejercicio obtenían mejores resultados que los no ejercitados en una medida subjetiva de razonamiento y medidas objetivas de

velocidad de procesamiento (p>0,001), atención (p=0,001) y aprendizaje visual (p=0,012). De la misma manera, entre los portadores del alelo Met aquellos que hacían ejercicio obtenían mejores resultados que los que no lo hacían, en una medida cognitiva subjetiva (p>0,003), y en medidas objetivas de aprendizaje visual (p>0,001) y memoria de trabajo (p>0,001). En conclusión, afirmaron que la depresión está asociada con una disminución moderada del funcionamiento cognitivo en esta muestra, y esta asociación está controlada por el genotipo Val66Met del gen *BDNF* y por el ejercicio físico (64).

Todos los estudios experimentales que evaluaron la variabilidad genética del gen *BDNF* y su relación con el ejercicio físico en depresión lo hicieron con intervenciones de ejercicio regular en mayor o menor medida.

Tabla 1. Tabla de extracción de datos de la revisión sistemática. (a) Artículos en los que se analiza el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF*.

Referencia	Tipo de estudio	Diseño epidemiológico	Objetivos	Tipo de muestra	Variables de estudio		Técnicas e instrumentos de medida	Resultados
					Ejercicio	Depresión		
ESTUDIOS QUE ANALIZAN EL POLIMORFISMO VAL66MET DEL GEN BDNF								
Gujral, S, et al. (2014). The BDNF Val66Met polymorphism does not moderate the effect of self- reported physical activity on depressive symptoms in midlife.	Artículo original	Estudio observacional, casos y controles	Relación genotipo *BDNF* en asociación actividad física – síntomas depresivos en adultos de edad media.	n=1072 caucásicos no hispánicos (525 h; 547 m; edad media =44.7 años).378 Met/Met o Val/Met; 694 Val/Val (Chi2=0.04; P>0.05)	Ejercicio autoevaluado (Paffenbarger Physical Activity Questionnaire, Paffenbarger et al., 1978). Cálculo de promedio energía gastada a la semana	Center for Epidemiology Scale for Depression (CES-D) (Radloff, 1977)	Aislamiento del ADN (kit PureGene), genotipado Val66Met	En hombres, portadores alelo Met presentan mayores síntomas depresivos que homocigotos ValVal (p=0.03). En mujeres, actividad física asociada con menores síntomas depresivos (p=0.01). Genotipo *BDNF* no modera el efecto de la actividad física en síntomas depresivos (p=0.94).
Haslacher, H, et al. (2015). Physical exercise counteracts genetic susceptibility to depression.	Artículo original	Estudio observacional, casos y controles	Relación deportes resistencia y atenuación susceptibilidad genética a depresión, en atletas de maratón de edad avanzada.	n=55 atletas; 58 controles. Criterios de inclusión: > 1 competición en los 3 años previos al estudio, >2 horas de ejercicio físico a la semana, >60 años.	-	Tests de autoevaluación estandarizados: Beck Depression Inventory (BDI) y Geriatric Depression Scale (GDS)	Aislamiento del ADN (Corbett robotics Xtractor Gene, Macherey-Nagel Nucleospin 96 blood kit), genotipado Val66Met (TaqMan)	Interacción entre grupo (atletas vs controles) y genotipos estadísticamente significativa (BDI: p=0.027, GDS: p=0.013). Entre los homocigotos ValVal, solo los controles tenían un aumentado riesgo relativo de 3.54 (95%CI=1.276- 9.802) de obtener una puntuación ≥10 en BDI. Este efecto no existía en los portadores del alelo Met.
Dotson, VM, et al. (2016). Genetic moderators of the impact of physical activity on depressive symptoms.	Artículo original	Estudio experimental.	Relación genotipo y sexo en cambios síntomas depresivos en adultos de edad avanzada tras intervención con actividad física. Efecto intervención sobre dimensiones síntomas de depresión.	n=365 adultos (edad 70-89 años) estudio Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot Study (LIFE-P). Criterios de inclusión: sedentarismo; 400m en <15 minutos.	Intervención: ejercicio físico 12 meses (en centro especializado: calentamineto, 40 min andar a intensidad moderada, 15 min flexibilidad y equilibrio; casa: mantenimiento (semana 25 en adelante). Grupo control: intervención educación salud y edad.	Center for Epidemiology Scale for Depression (CES-D), pre y post intervención.	Genotipado Val66Met (TaqMan)	En hombres con intervención actividad física, mayor disminución de síntomas somáticos, mayor beneficio en portadores alelo Met, comparado con no portadores y mujeres ($F_{1, 172}$=4.54, p=0.043).
Rahman, MS, et al. (2017). BDNF Val66Met and childhood adversity on response to physical exercise and internet-based cognitive behavioural therapy in depressed swedish adults.	Artículo original.	Estudio experimental, prueba controlada aleatorizada	Relación genotipo Val66Met – respuesta a tratamiento con ejercicio físico o Internet-based Cognitive Behavioural Therapy (ICBT); interacción entre genotipo y adversidad en la infancia en respuesta a tratamiento; estudiar asociación niveles suero mBDNF y proBDNF – respuesta a tratamiento con ejercicio físico	n=946 adultos suecos, intervención aleatorizada entre ejercicio físico, ICBT y tratamiento habitual, durante 12 semanas. Del total, sólo 547 genotipados.	Intervención en grupos de asignación aleatoria (intensidad baja, media y alta). Asistencia recomendada a 3 sesiones semanales (60 min cada) en gimnasio.	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) y habilidad de apego social (5 preguntas de subescala de Interview Schedule for Social Interaction (ISIS)) pre y post intervención.	Aislamiento ADN, Genotipado Val66Met (TaqMan), cuantificación de mBDNF y proBDNF (ELISA)	Los portadores del alelo Met sin exposición a adversidad en la infancia reportaron mayor respuesta a la intervención con ejercicio (p<0.05) en comparación con homocigotos ValVal.
Pitts, BL, et al. (2020). Depression and cognitive dysfunction in older U.S. military veterans: Moderating effects of BDNF Val66Met polymorphism and physical exercise.	Artículo original.	Estudio observacional, casos y controles	Efecto depresión en funcionamiento cognitivo en militares veteranos de EEUU. Evaluar si este efecto está controlado por el genotipo Val66Met y el ejercicio físico o su interacción.	n=1386 militares veteranos de EEUU europeos-americanos (edad media: 63 años).	Autoevaluación. División en: no ejercicio / algún ejercicio (mediana: 3 días/semana).	Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2)	Genotipado (array GWAS PsychChip)	El ejercicio físico modera la asociación entre la depresión y la función cognitiva (mejores resultados en velocidad de procesamiento (p>0,001), atención (p=0,001) y aprendizaje visual (p=0,012) en activos físicamente). Entre los portadores del alelo Met, los que hacían ejercicio obtenían mejores resultados que los que no lo hacían en cognición subjetiva (p>0,003), aprendizaje visual (p>0,001) y memoria de trabajo (p>0,001).

- **ESTUDIOS QUE ANALIZAN LOS NIVELES DE LA PROTEÍNA BDNF (TABLA 1(B))**

INTERVENCIÓN CON EJERCICIO PUNTUAL

En este apartado se comentan los artículos cuya intervención con ejercicio tenía lugar en una única sesión. Los niveles de proteína BDNF se determinaban antes y después de dicha intervención.

Los autores Laske y colaboradores (2010) realizaron un estudio para investigar los efectos del ejercicio en la concentración de BDNF en suero, en una muestra de 55 mujeres mayores de 50 años: 35 con trastorno depresivo mayor en remisión (20 tratadas con antidepresivos ISRS durante 3 meses antes de empezar el estudio) y 20 sanas como controles. Los síntomas depresivos se determinaron mediante la escala HAMD (*Hamilton Depression Rating Scale*). La evaluación del ejercicio se llevó a cabo mediante una prueba de ejercicio progresivo en una cinta rodante, con el que al final se calculaba la tasa de trabajo realizado. Los resultados mostraron que la concentración de BDNF no difería significativamente entre los pacientes con depresión que tenían medicación con antidepresivos ISRS y los que no recibieron ningún tratamiento. Además, los pacientes con depresión mostraron significativamente menores niveles de BDNF antes del ejercicio ($p=0,001$), pero no después del ejercicio ($p=0,233$), comparando con los controles. Después de un ejercicio a corto plazo, se encontró un aumento significativo de los niveles de BDNF en suero en pacientes con depresión antes y después del ejercicio ($p<0,0001$), siendo este cambio significativamente mayor en estos pacientes que en los controles ($p=0,046$). Después de un descanso de 30 minutos tras el ejercicio, ambos grupos mostraron un descenso significativo de los niveles de BDNF en suero, incluso por debajo de los niveles previos al ejercicio. Los pacientes con depresión mostraron una tendencia de correlación inversa entre los niveles de BDNF en suero antes del ejercicio y el cambio en los niveles de BDNF en suero tras el ejercicio ($r=-0,325$; $p=0,056$), mientras que esta correlación no estaba presente en los controles sanos ($r=-0,337$; $p=0,146$) (46).

Más adelante, el grupo de Kallies y colaboradores (2019) realizó una investigación análoga a la anterior donde analizó los cambios en los niveles de

proteína BDNF en suero (sBDNF) producidos por una intervención con ejercicio aeróbico graduado en un grupo de 30 pacientes adultos (18-65 años) con trastorno depresivo mayor que no realizan más de 90 minutos de ejercicio a la semana. La diferencia con respecto al estudio anterior es que tenían en cuenta el cambio en el volumen de plasma y el número de plaquetas de los sujetos en los resultados. La prueba graduada de ejercicio se realizaba en una bicicleta estática, terminando la intervención cuando el paciente era físicamente incapaz de continuar. La severidad de los síntomas depresivos se evaluó mediante la escala BDI-II. Los resultados mostraron que el aumento inducido por el ejercicio en el BDNF en suero es significativo ($p<0,001$) cuando se ajusta el cambio en volumen de plasma y se controla el número de plaquetas. Asimismo, la interacción del cambio de sBDNF y el número de plaquetas también es significativa ($p=0,001$), lo que apunta hacia un mayor aumento de los niveles de sBDNF en los participantes con menor número de plaquetas (65).

INTERVENCIÓN CON EJERCICIO REGULAR

En este apartado se consideran aquellas intervenciones con ejercicio que se llevaban a cabo durante varias sesiones, a lo largo de varias semanas.

Los autores Toups y colaboradores (2011) realizaron un estudio para evaluar el cambio de los niveles de BDNF en suero con el entrenamiento con ejercicio en participantes con trastorno depresivo mayor y si esos cambios estaban asociados con la severidad de los síntomas depresivos. La muestra estaba formada por 126 adultos (18-70 años) sometidos a un tratamiento con antidepresivos ISRS de 2 a 6 meses, al cual respondían parcialmente. La intervención duró 12 semanas y la completaron 70 participantes. La evaluación de los síntomas depresivos se llevó a cabo mediante la escala HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*), y se confirmó el diagnóstico mediante la SCID (*Structured Clinical Interview for DSM Axis I Disorders*). Para el experimento los sujetos se dividían en dos grupos: con alto y con bajo gasto energético y ambos grupos tenían un régimen de ejercicio adecuado a la dosis adjudicada. El equipo demostró que la concentración de BDNF en suero base era estable y no estaba correlacionada con el gasto energético ($p=0,15$) o mejora en la

puntuación en la escala IDS-C (*Clinician rated version of Inventory of Depression Symptomatology*) (p=0,89). Además, los sujetos que presentaban mayores niveles de BDNF mejoraron más rápido su puntuación en la escala IDS-C con el ejercicio, independientemente de la intensidad (p=0,003) (66).

Más adelante, Ross y colaboradores (2019) examinaron el efecto del ejercicio aeróbico de diferente intensidad en los niveles de BDNF en suero. Se utilizó una muestra de 26 individuos: 13 controles sanos y 13 diagnosticados con trastorno depresivo mayor mediante la entrevista MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) y evaluando los síntomas depresivos con una puntuación >10 en la escala MADRS. Las sesiones de ejercicio se dividieron en 3 intensidades, donde cada sesión consistía en 15 min de: ciclismo de baja intensidad al 35% de frecuencia cardíaca de reserva (LO), ciclismo de alta intensidad al 70% de frecuencia cardíaca de reserva (HI), o estar sentado a modo de control (CON). La concentración de BDNF se midió pre- y post-ejercicio cada 15 minutos durante 1 hora. Los resultados mostraron niveles de BDNF en suero significativamente mayores justo después del ejercicio en el HI comparado con el LO (p=0,003) y con CON (p=0,027), aunque no encontraron diferencias en el BDNF en suero entre LO y CON en ese momento (p<0,001). Además, los niveles de BDNF después del ejercicio en las condiciones HI (p<0,001) y LO (p=0,019) eran significativamente mayores que antes del ejercicio. Sin embargo, los efectos del ejercicio aeróbico eran transitorios ya que los niveles de BDNF 15 minutos después del ejercicio en las condiciones HI y LO no eran significativamente diferentes de los valores previos al ejercicio y no había más diferencias entre las condiciones en ningún otro tiempo más adelante (40).

Los autores Pereira y colaboradores (2013) investigaron el efecto de dos programas de ejercicio estandarizados en los niveles de BDNF en plasma y los síntomas depresivos en una muestra de 451 mujeres de edad avanzada (65-89 años) sedentarias. Las participantes se dividían en dos grupos para realizar ejercicios de fuerza muscular (SE) o ejercicios aeróbicos (AE) y los protocolos incluían 3 sesiones de 1 una hora a la semana, durante 10 semanas. Para la comprobación de los síntomas depresivos se utilizó la escala GDS (*Geriatric Depression Scale*). Estos autores demostraron que existía una diferencia significativa en los niveles de BDNF entre los grupos SE y AE (p=0,009), aunque solo se encontró diferencia pre y post intervención

en el grupo SE (p=0,008). Sin embargo, respecto a las calificaciones en la GDS, sí había diferencia estadísticamente significativa entre pre y post intervención en ambos grupos (p=0,001), mostrando que los efectos de los protocolos de ejercicio eran comparables en cuanto a los síntomas depresivos (p=0,185) (59).

El grupo de Salehi y colaboradores (2016) también evaluó los cambios en los niveles de BDNF en plasma, en este caso para investigar los efectos diferenciales de dos tratamientos: terapia electroconvulsiva (TEC) y entrenamiento de ejercicio aeróbico (AET), así como la combinación de ambos (TEC+AET), en pacientes con trastorno depresivo mayor. El experimento se llevó a cabo con 60 pacientes con depresión entre 25 y 40 años, diagnosticados mediante el DSM-IV- TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth edition)*), una puntuación ≥30 en BDI (*Beck Depression Inventory*), y ≥25 en HDRS. Los sujetos se dividieron en los grupos mencionados anteriormente para seguir el tratamiento asignado durante 4 semanas, y todos estaban siendo tratados con la medicación estándar con fármacos antidepresivos ISRS. Los resultados mostraron que los niveles de BDNF en plasma aumentaron con el paso del tiempo en todas las condiciones del estudio, aunque el mayor aumento se observó en la condición de TEC+AET y el menor incremento en la condición AET. Además, la puntuación en BDI y HDRS disminuyó significativamente entre pre- y post-intervención (p>0,05). De hecho, eran significativamente menores en el grupo TEC+AET, en comparación con los grupos TEC y AET por separado. Asimismo, se sugiere que existe una asociación significativa entre la condición de tratamiento y la remisión (p<0,001), obteniendo la tasa de remisión más elevada la condición TEC+AET (con más de la mitad de los pacientes mostrando una remisión completa), y la menor en la condición TEC (67).

Krogh y colaboradores (2014) llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado para determinar si una intervención de ejercicio comparada con una condición de ejercicio control aumentaría el volumen del hipocampo y aumentaría los niveles en suero de las proteínas BDNF, VEGF e IGF- 1, en pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor mediante la versión danesa de la MINI y una puntuación >12 en la HAM-D. La muestra estaba compuesta por 79 sujetos (18-60 años) sin medicación con antidepresivos en los 2 meses previos al estudio: 38 formaron parte del grupo control y realizaron estiramientos y ejercicios de bajo impacto y 41

emplearon bicicletas estáticas al 80% de su frecuencia cardíaca máxima. La intervención duró 3 meses y se les aconsejó realizar 3 sesiones por semana. Estos autores mostraron que el volumen del hipocampo y la cantidad de BDNF, VEGF y TGF-1 en suero no variaban entre los grupos, aunque sí se encontró una asociación significativa entre el cambio en el volumen del hipocampo y los síntomas depresivos (p=0,03) (68).

El grupo de Meyer y colaboradores (2016) examinó la respuesta de los niveles de BDNF en suero a una intervención con ejercicio en pacientes con depresión. La muestra estaba compuesta por 24 mujeres con edades entre 20 y 60 años, diagnosticadas con trastorno depresivo mayor mediante la MINI que o bien no estaban bajo régimen de tratamiento farmacológico, o bien tenían un régimen estable desde 8 semanas previas al estudio. La intervención con ejercicio constaba de 5 sesiones de 2 horas (salvo la primera de 3 horas) separadas 1 semana, en las cuales cada sesión incluía 30 minutos de ejercicio a una de las intensidades prescritas o 30 minutos de sesión relajada en una bicicleta estática. La extracción de sangre se realizó antes del ejercicio y 10 minutos después del mismo; a la vez que los sujetos completaban el cuestionario POMS (*Profile Of Mood States*) para evaluar los síntomas depresivos en esos intervalos de tiempo y también 30 minutos tras el ejercicio, después de cada sesión. Los resultados obtenidos indicaron que el ejercicio mejoraba el humor depresivo y producía un aumento significativo del BDNF en suero (p=0,006), independientemente de la intensidad del ejercicio (p>0,05). Sin embargo, los cambios en los niveles de BDNF en suero (sBDNF) no estaban correlacionados significativamente con cambios en depresión en el cuestionario POMS, tanto tras 10 minutos del ejercicio (r=-0,171, p=0,161) como 30 minutos después (r=-0,151, p=0,215). Los 14 participantes con medicación antidepresiva mostraron menores niveles de sBDNF post-ejercicio (p=0,015) que los participantes sin medicación, aunque todos mostraban cambios en el humor similares (58).

Por otro lado, el equipo de Schuch y colaboradores (2014) evaluó los efectos de añadir una intervención con ejercicio al tratamiento de pacientes con depresión en los niveles de BDNF en suero. Incluyeron 26 pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor mediante la MINI, los criterios DSM- IV y una puntuación ≥25 en la escala Hamilton-17. Estos se dividieron en dos grupos: 11 mantuvieron su

tratamiento y 15 añadieron ejercicio aeróbico a dicho tratamiento, que consistía en 3 sesiones semanales durante 3 semanas donde podían elegir la intensidad y modalidad según sus preferencias. Los resultados mostraron una asociación significativa entre el tiempo y el efecto ($p<0,001$) pero no entre el grupo y el tiempo ($p=0,13$), para los niveles de BDNF. Concluyeron que añadir ejercicio al tratamiento habitual no tiene ningún efecto en los niveles de BDNF sérico de pacientes con depresión (69).

Más adelante, los autores Kerling y colaboradores (2017) realizaron un experimento parecido al de Schuch y colaboradores (2014), donde examinaron el efecto del ejercicio coadyuvante en los niveles de BDNF en suero en pacientes con trastorno depresivo mayor diagnosticado con el DSM-IV. La muestra estaba formada por 42 sujetos (18-60 años) divididos en: 22 que añaden ejercicio a su tratamiento y 20 que continúan con su tratamiento habitual, con medicación inalterada a lo largo del experimento. La intervención con ejercicio consistió en 3 sesiones de entrenamiento de 45 minutos con intensidad moderada durante 6 semanas. Se encontró un efecto significativo entre el tiempo y el grupo en cuanto a los niveles de BDNF en suero ($p=0,030$), lo que implicaba un aumento en las concentraciones de BDNF en el grupo de ejercicio, en comparación con el grupo de tratamiento habitual. Sin embargo, en ambos grupos las diferencias en los niveles séricos de BDNF no fueron estadísticamente significativas entre el comienzo y el final del experimento (70).

Finalmente, Dinoff y colaboradores (2018) realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de 6 estudios con un total de 176 individuos para investigar si una intervención con ejercicio regular podía aumentar la concentración de BDNF en sangre de pacientes con depresión, así como comprobar si este efecto se veía alterado por las características de los pacientes, como la edad y el sexo, o características de la intervención como la intensidad o duración del ejercicio. La intensidad del tratamiento con ejercicio debía ser ≥50% de la máxima absorción de oxígeno y el trastorno depresivo mayor se diagnosticó utilizando los criterios DSM-IV. Los resultados del meta-análisis mostraron que en los 6 estudios incluidos las concentraciones de BDNF no eran significativamente mayores (ni en suero ni en plasma) después de la intervención con ejercicio crónica ($p=0,09$) (53).

Con respecto a los estudios que evalúen la intervención con ejercicio puntual y regular, solo se ha encontrado la revisión de Kurebayashi & Otaki (2018), que analiza si el ejercicio físico aumenta los niveles de BDNF en pacientes con trastorno depresivo mayor, para establecer o descartar este efecto como posible mecanismo por el cual el ejercicio mejora los síntomas del trastorno depresivo mayor. Esta revisión incluye 5 estudios con un total de 199 pacientes con depresión con síntomas severos y donde la intervención consistía en ejercicio aeróbico. Los resultados del meta-análisis mostraron que no había un efecto significativo del ejercicio físico aeróbico en los niveles de BDNF ($Z=0,32$, $p=0,75$). De estos resultados se podría concluir que como el ejercicio es beneficioso para los pacientes con trastorno depresivo mayor, este debe ejercer dicho efecto a través de un mecanismo diferente al que involucra a la proteína BDNF (71).

Tabla 1b. Tabla de extracción de datos de la revisión sistemática. (b) Artículos en los que se estudian las concentraciones de proteína BDNF.

Referencia	Tipo de estudio	Diseño epidemiológico	Objetivos	Tipo de muestra	Variables de estudio		Técnicas e instrumentos de medida	Resultados
					Ejercicio	Depresión		
ESTUDIOS QUE ANALIZAN LA PROTEÍNA BDNF								
Laske, C, et al. (2010). Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression.	Artículo original.	Estudio observacional, casos y controles	Relación ejercicio agudo -concentración BDNF en suero en mujeres con trastorno depresivo mayor (parcialmente en remisión)	n: 55 mujeres de >50 años. Casos: 35 con depresión (21 de las cuales, en tratamiento con SSRI durante 3 meses previos); controles: 20 mujeres sanas (sin trastornos ni medicación).	Test de ejercicio progresivo en cinta motorizada: velocidad inicial de 3 km/h, 0% inclinación (velocidad e inclinación aumentan cada 3 minutos de forma lineal). El test finaliza cuando se presenta fatiga muscular, agotamiento u otro tipo de queja. Cálculo tasa de trabajo; electrocardiograma cada minuto, el lactato cada 3 min.	Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD). Se incluyeron como casos puntuación ≥18	Ensayo ELISA (R&D Systems)	Las diferencias de concentración de BDNF no fueron estadísticamente sigificativas entre casos y controles. Los casos presentaron menores niveles de BDNF previo ejercicio (p=0.001) pero no después (p=0.233) vs controles. Tras ejercicio agudo, aumento de BDNF mayor en pacientes que controles (p=0.046). Tras descanso de 30 min tras ejercicio, ambos grupos mostraron disminución significativa de BDNF en suero, por debajo del valor basal. Los casos mostraron tendencia a correlación inversa entre concentración de BDNF en suero previo a ejercicio y cambio en concentración tras ejercicio (r=-0.325, p=0.056), no así en controles (r=-0.337, p=0.146).
Toups, MSP, et al. (2011). Effects of serum Brain Derived Neurotrophic Factor on exercise augmentation treatment of depression.	Artículo original.	Estudio experimental, controlado y aleatorizado.	Evaluar si niveles de BDNF cambian con el entrenamiento con ejercicio en participantes con trastorno depresivo mayor, y si esos cambios están asociados con la severidad de los síntomas depresivos. Comprobar si los niveles basales de BDNF controlan respuesta al tratamiento.	n=126 adultos (18-70 años). De esos, 104 proporcionaron muestras de sangre (sólo 70 del estudio completo). Todos tratados con SSRI de 2 a 6 meses (respuesta parcial o sin respuesta).	Dos grupos: alto gasto energético y bajo gasto energético. Intervención: 12 semanas, educación y entrenamiento personalizado con un régimen de ejercicio adecuado a la dosis.	Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Se incluye los que obtienen una puntuación ≥14 para comprobar que respondían parcialmente al tratamiento con SSRI y Structured Clinical Interview for DSM Axis I Disorders (SCID) para confirmar el diagnóstico del trastorno depresivo mayor.	Ensayo ELISA (R&D human BDNF Quankitine kits)	La concentración de BDNF en suero base era estable y no estaba correlacionada con el gasto energético (p=0.15) o mejora en la puntuación en IDS-C (Clinician rated version of Inventory of Depression Symptomatology) (p=0.89). Los sujetos con mayor BDNF mejoraron más rápido su puntuación en el IDS-C (p=0.003).
Pereira, DS, et al. (2013). Effects of Physical Exercise on Plasma Levels of Brain- Derived Neurotrophic Factor and Depressive Symptoms in Elderly Women – A Randomized Clinical Trial.	Artículo original.	Ensayo clínico aleatorizado.	Investigar efecto de 2 programas de ejercicio estandarizados (ejercicios de fuerza muscular (SE) y ejercicios aeróbicos (AE)) en los niveles en plasma de BDNF y síntomas depresivos en mujeres de edad avanzada.	n=451 mujeres de edad avanzada (65-89 años), inactivas.	Los participantes se dividen en dos grupos: SE y AE. Los protocolos incluyen 3 sesiones de una hora a la semana, cumpliendo un total de 30 sesiones supervisadas en 10 semanas.	Geriatric Depression Scale (GDS)	Ensayo ELISA.	Diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de BDNF entre grupos SE y AE (p=0.009). Sólo hay diferencia pre y post intervención entre el grupo SE (p=0.008). Se reportó una diferencia estadísticamente significativa entre pre y post intervención en las puntuaciones de GSD en ambos grupos (p=0.001).
Krogh, J, et al. (2014). The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophines in patients with major depression-A randomized clinical trial	Artículo original.	Ensayo clínico aleatorizado.	Determinar si una intervención de ejercicio comparada con una condición control aumenta el volumen del hipocampo y los niveles en suero de neurotrofinas (BDNF, VEGF e IGF-1) en pacientes con depresión	n=79 (control=38; ejercicio aeróbico=41). Hombres y mujeres sedentarios (<1h semanal) y sin tratamiento psicoterapéutico actual o antidepresivo en los últimos 2 meses. hombres y mujeres de 18- 60 años).	Grupo control: estiramientos, ejercicio bajo impacto. Grupo experimental: bicicletas estáticas al 80% de su frecuencia cardíaca máxima. 3 sesiones/semana durante 3 meses	Diagnóstico de depresión mediante la versión danesa de Mini International Neuropsychiatric Interview (Bech et al., 1999) y Hamilton Depression Rating Scale (HAM- D) (puntuación> 12)	Imagen por resonancia magnética (MRI) (sistema Siemens 3.0T); ensayo ELISA (R&D Systems)	Aumentó el consumo de oxígeno máximo medio tras la intervención en ambos grupos (p=0.03). El volumen del hipocampo y la cantidad de BDNF, VEGF y TGF-1 en suero no variaron entre grupos. Supuso una limitación la baja asistencia (media de una sesión semanal)
Schuch FB, et al. (2014). The effects of exercise on oxidative stress (TBARS) and BDNF in severely depressed inpatients.	Artículo original.	Estudio experimental, controlado y aleatorizado.	Evaluar los efectos de añadir ejercicio al tratamiento de pacientes con depresión en los niveles séricos de TBARS y BDNF.	n= 26 pacientes con depresión (15 ejercicio y tratamiento, 11 sólo tratamiento); 18-60 años.	Ejercicio aeróbico 3 veces por semana (16,5 kcal/kg/semana), supervisado. Mediana de 9 sesiones. Modalidad e intensidad a elegir hasta completar las kcal/kg indicadas. Sesiones compuestas de calentamiento, parte principal y enfriamiento.	Diagnóstico de depresión mediante la Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI), criterios DSM-IV. Puntuación ≥25 en Hamilton-17 (Hamilton M, 1967).	Ensayo ELISA (Chemicon, USA)	Se encontró una asociación significativa entre el tiempo y el efecto (p<0.001) pero no entre el grupo y el tiempo (p=0.13) para la concentración de BDNF. Añadir ejercicio al tratamiento habitual no tiene ningún efecto en los niveles de BDNF sérico de pacientes con depresión (aunque disminuyó los niveles de TBARS).
Meyer, JD, et al. (2016). Relationships between serum BDNF and the antidepressant effect of acute exercise in depressed women.	Artículo original.	Estudio experimental.	Examinar la respuesta de la concentración de BNDF sérico a ejercicio agudo en depresión, comparando niveles de intensidad. Relación entre uso de antidepresivos, salud psicológica pre-ejercicio y BDNF.	n= 24 mujeres (20-60 años). Casos: diagnosticadas con trastorno depresivo mayor, sanas para hacer ejercicio. Controles: sin régimen de tratamiento psiquiátrico, o con un régimen estable desde 8 semanas previas al estudio	5 sesiones de 2 horas (salvo la primera de 3 horas) separadas 1 semana. Cada sesión incluye 30 min de ejercicio a una de las intensidades prescritas, o 30 minutos de sesión relajada en bicicleta estática.	Diagnóstico de trastorno depresivo mayor según Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Antes del ejercicio, y 10 y 30 minutos después del mismo, los sujetos completaban el profile of mood states (POMS).	Ensayo ELISA (R&D Systems)	El ejercicio provoca una mejora aguda del humor depresivo independientemente de la intensidad, aumentando significativamente sBDNF (p=0.006). Los cambios en sBDNF no están correlacionados significativamente con diferencias en POMS, tanto tras 10 min del ejercicio (r=-0.171, p=0.161) como 30 min después (r=-0.151, p=0.215). Los 14 participantes con medicación antidepresiva mostraron menor sBDNF post-ejercicio (p=0.015) que los participantes sin medicación, aunque todos mostraban cambios en el humor similares.
Salehi, I, et al. (2016). Electroconvulsive therapy (ECT) and aerobic exercise training (AET) increased plasma BDNF and ameliorated depressive symptoms in patients suffering from major depressive disorder.	Artículo original.	Estudio experimental	Efectos diferenciales de la terapia electroconvulstiva (ECT), el ejercicio aeróbico (AET) y la combinación, en pacientes con depresión; tanto en sus síntomas depresivos como en BDNF en plasma.	n=60 pacientes con depresión (25-40 años). Se dividieron en 3 grupos (ECT, ECT+AET y AET).	AET: ejercicio de ciclismo en cinta durante 45 min, 3 días a la semana, durante 4 semanas. Todos los pacientes fueron además tratados con la medicación estándar SSRI.	Diagnóstico con Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). Puntuación en Beck Depression Inventory (Beck, 1961) ≥30, puntuación en Hamilton Depression Rating ≥25. Los síntomas eran evaluados por Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1960).	Ensayo ELISA (R&D Systems)	La puntuación en BDI y HDRS disminuye significativamente entre pre- y post-intervención, aunque no varía entre los grupos. Puntuaciones en BDI y HDRS significativamente menores en el grupo ECT+AET en comparación con ECT y AET. Asociación significativa entre la condición de tratamiento y la remisión (p<0.001), obteniendo la tasa de remisión más elevada el tratamiento combinado, y la menor en el grupo ECT. En resumen, en el grupo ECT+AET el nivel de depresión disminuyó (severo a moderado) en el 90%, y más de la mitad mostraron remisión completa.
Kerling, A, et al. (2017). Exercise increases serum brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder.	Artículo original.	Estudio experimental	Efecto de ejercicio en los niveles de BDNF en suero en pacientes con depresión con tratamiento basado en directrices generales	n=42 (ejercicio: 22; control: 20) (edades18-60 años). La medicación no varió durante la intervención.	3 sesiones de entrenamiento de 45 min cada una con intensidad moderada (zona de transición aeróbico-anaeróbico). 6 semanas totales. 25 min en cicloergómetro y 20 min en máquinas a su elección. Ejercicio en controles: durante 20 minutos, pasear, juegos de pelota y estiramientos	Diagnóstico mediante Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) y confirmado mediante entrevistas clínicas estandarizadas.	Inmunoensayos (Quankitine HS R&D Systems)	sBDNF aumentó en el grupo de ejercicio y disminuyó en el grupo control. Existe un efecto significativo entre el tiempo y el grupo en cuanto al sBDNF (p=0.03), lo que sugiere un aumento en las concentraciones de BDNF en el grupo de ejercicio, en comparación con el grupo control. Limitación: no se tuvo en cuenta el papel de la medicación en los efectos del ejercicio en el BDNF ni el género.
Dinoff, A, et al. (2018). The effect of exercise on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder: A meta-analysis.	Revisión sistemática y meta-análisis	-	Efecto de una intervención de ejercicio crónica en las concentraciones de BDNF en individuos con depresión. Estudio de las variables que intervienen (sexo, edad, intensidad o duración de ejercicio).	6 artículos originales incluidos.	Intervención con ejercicio crónico (durante varias semanas). La intensidad debe ser ≥50% de la máxima absorción de oxígeno	Diagnóstico de depresión mediante criterios de DSM-IV	-	En seis estudios que cumplieron los criterios de inclusión, las concentraciones de BDNF no eran significativamente mayores (ni en suero ni en plasma) después de la intervención con ejercicio crónico (p=0.09). No hay evidencia de que una intervención con ejercicio aeróbico crónico aumente la concentración de BDNF en la sangre de pacientes en depresión.

Tabla 1b. *Continuación*

Kurebayashi, Y & Otaki, J (2018). Does physical exercise increase brain- derived neurotrophic factor in major depressive disorder? A meta-analysis.	Revisión sistemática y meta- análisis	-	Efecto del ejercicio físico sobre el BDNF en pacientes con trastorno depresivo mayor, definir como potencial mecanismo por el cual ejercicio mejora los síntomas de depresión	5 artículos originales incluidos, con un total de 199 pacientes de depresión con síntomas severos.	Ejercicio aeróbico.	-	-	No se encontró un efecto significativo del ejercicio físico en los niveles de BDNF (p=0.75). Aunque se sabe que el ejercicio es beneficioso para los pacientes con trastorno depresivo mayor, ejerce dicho efecto mediante un mecanismo diferente al que involucra BDNF. La corta muestra no permite descartar que se trate de un falso negativo.
Kallies, G, et al. (2019). Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) at rest and after acute aerobic exercise in major depressive disorder.	Artículo original.	Estudio experimental	Efecto de ejercicio aeróbico incremental sobre BDNF en 30 pacientes con trastorno depresivo mayor, sugiriendo un método de análisis más preciso al tener en cuenta el cambio en volumen de plasma y el número de plaquetas.	n=30 adultos con depresión (7 con un único episodio depresivo) (18- 65 años). No deben realizar más de 90 min de ejercicio a la semana.	Prueba incremental de ejercicio en bicicleta estática, empezando a 25W e incrementando 25W cada 2 minutos. Finaliza cuando el paciente está físicamente incapaz de continuar.	La severidad de los síntomas depresivos se evalúa mediante Beck Depression Inventory II (BDI-II, Beck et al., 1996).	Ensayo ELISA (Promega Inc.); Hemograma con contajde plaquetas (Sysmex XE-2100, Sysmex Corp.)	El ejercicio incrementa BDNF significativamente (p<0.001) ajustando por cambio de volumen de plasma y número de plaquetas. La interacción de cambio en BDNF y número de plaquetas también es significativa (p=0.001), sugiriendo un mayor aumento de BDNF en participantes con menor número de plaquetas.
Ross, RE, et al. (2019). High-Intensity Aerobic Exercise Acutely Increases Brain-derived Neurotrophic Factor.	Artículo original.	Estudio experimental en casos y controles.	Examinar el efecto de ejercicio aeróbico, de diferente intensidad, en el nivel de BDNF y cortisol en suero en individuos con y sin depresión.	n= 26 (13 casos con depresión y 13 controles).	3 sesiones. Cada sesión consiste en 15 min de ciclismo de baja intensidad al 35% de reserva de frecuencia cardíaca (LO), ciclismo de alta intensidad al 70% de frecuencia cardíaca (HI), o estar sentado (control, CON).	Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) y la sintomatología depresiva mediante Montgomery Ásberg Depression Rating Scale (MADRS)>10	Ensayo ELISA (Quankitine; R&D Systems)	No existe efecto del grupo (p=0.73) o de ninguna covariable en el BDNF. Hay una interacción significativa entre la condición y el tiempo (p<0.001). BDNF es significativamente mayor justo después del ejercicio de alta intensidad comparado con baja (p=0.003) y con la condición control (p=0.027), aunque no hay diferencias en BDNF entre baja intensidad y controles justo después del ejercicio. BDNF en alta (p<0.001) y baja intensidad (p=0.019) fue significativamente mayor que en sus respectivos valores antes del ejercicio. 15 min después del ejercicio, BDNF en alta y baja intensidad no era significativamente diferente al valor previo al ejercicio, así como en ningún punto posterior.

DISCUSIÓN

En este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica del papel del BDNF (niveles de proteína o variabilidad genética) en la posible relación del ejercicio físico con la prevalencia de depresión o la mejora de síntomas depresivos.

- **ESTUDIOS QUE ANALIZAN EL POLIMORFISMO VAL66MET DEL GEN *BDNF***

En relación con el polimorfismo Val66Met se han seleccionado 5 estudios, los cuales incluyen en su mayoría a personas de edad avanzada.

La literatura científica muestra evidencias acerca de la asociación del alelo Met del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* con un mayor riesgo de padecer depresión, aunque los resultados no son concluyentes (72).

En cuanto al papel del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* en la relación entre ejercicio físico y depresión, existen resultados contradictorios ya que de los 5 artículos, 3 asocian a los portadores del alelo Met con una mayor proporción de respuesta al tratamiento (61, 63, 64), un estudio lo asocia con el alelo Val (62), y otro concluye que el genotipo no modera el efecto de la actividad física en los síntomas depresivos (60).

Los cinco estudios mencionados resultan difícilmente comparables por diversos motivos: el diseño del experimento, ya que el de Dotson y colaboradores (2016) es un estudio longitudinal, siendo el resto transversal; la selección y el tamaño de la muestra, dado que dos de los artículos seleccionan adultos de mediana edad, pero en Pitts y colaboradores (2020) la muestra consiste en militares veteranos, Dotson y colaboradores restringen sus criterios de inclusión a adultos de edad avanzada y Haslacher y colaboradores (2015) dividió sus grupos entre atletas y controles en mayores de 60 años. Asimismo, los estudios también difieren en las escalas de depresión utilizadas y en la intervención con actividad física, de manera que tanto Gujral y colaboradores (2014) como Pitts y colaboradores (2020) evalúan el ejercicio de manera autoadministrada, Dotson y colaboradores (2016) y Rahman y

colaboradores (2017) realizan una intervención con ejercicio regular y Haslacher y colaboradores estudia a un grupo de atletas (60–64).

Es interesante mencionar que el equipo de Rahman y colaboradores (2017) tiene en cuenta un parámetro que no evalúan el resto de los artículos: la adversidad en la infancia, de modo que demostraron que esta juega un papel importante en la respuesta al tratamiento con ejercicio físico (63).

En resumen, solo hay 5 artículos que estudien el papel del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* en la relación con el ejercicio físico y la depresión y la utilización de muestras de tamaño insuficiente, las medidas del ejercicio de forma diferente en cada estudio y la imposibilidad de generalizar los resultados a toda la población al utilizar muestras pertenecientes a grupos diferentes respecto al ejercicio y/o a la edad, no permiten obtener conclusiones definitivas.

- **ESTUDIOS QUE ANALIZAN LOS NIVELES DE LA PROTEÍNA BDNF**

INTERVENCIÓN CON EJERCICIO PUNTUAL

Se han encontrado 2 artículos que realizan una intervención con ejercicio agudo para evaluar la relación de los niveles de BDNF con la depresión y la actividad física.

Los dos estudios, de Laske y colaboradores (2010) y Kallies y colaboradores (2019), comparten la forma de medir el ejercicio para el experimento, además de que ambos utilizan una muestra de tamaño semejante. Sin embargo, la muestra del primer estudio está formada exclusivamente por mujeres de edad avanzada, por lo que no es comparable con una muestra de hombres y mujeres de mediana edad, como es la del segundo artículo. Los resultados de ambos estudios sugieren que se produce un cambio significativo en los niveles del BDNF antes y después de la actividad física en el grupo de los pacientes con depresión, aunque el artículo de Kallies y colaboradores, más reciente, solo obtiene esa conclusión cuando se ajustan los resultados con los cambios en el número de plaquetas y el volumen de plasma (46, 65).

INTERVENCIÓN CON EJERCICIO REGULAR

Se han encontrado 9 artículos que llevan a cabo una intervención con ejercicio crónico para evaluar la relación de los niveles de BDNF con la depresión y el ejercicio físico.

Al igual que en el apartado sobre la asociación del gen *BDNF*, en este caso los estudios también son difícilmente comparables debido a diferencias en la metodología utilizada, tales como: las escalas para evaluar los síntomas depresivos; la fracción de sangre analizada, donde la mayoría de los estudios evaluaban los niveles de BDNF en suero y solo tres en plasma (53, 59, 67); o las características de la intervención con actividad física como la intensidad o la duración de la misma. Asimismo, uno de los elementos metodológicos más destacables es el tamaño y las características de la muestra, dado que en la mayoría de los estudios eran demasiado pequeñas para obtener concusiones claras. Sin embargo, la de Pereira y colaboradores (2013), que tiene un tamaño muestral aceptable, está formada exclusivamente por mujeres de edad avanzada por lo que no es representativo de la población general. También hay que destacar que algunos estudios no incluían controles (59, 66) y la mayoría no evaluaban la diferencia entre pacientes con y sin tratamiento con antidepresivos, algo a tener en consideración ya que la medicación puede alterar y normalizar la respuesta de los niveles de BDNF al ejercicio (40, 66), tal y como demostraron Meyer y colaboradores (2016) en su estudio en el que los participantes con medicación obtenían menores niveles de BDNF post-ejercicio (58).

Los equipos de Toups y colaboradores (2011) y Ross y colaboradores (2019) analizaron la influencia de la intensidad de la actividad física en el cambio en los niveles de BDNF en suero y los síntomas depresivos. Ambos estudios poseen características diferentes, ya que el primero tiene una muestra mayor y con tratamiento con antidepresivos ISRS aunque sin controles, mientras que el segundo tiene controles y un tamaño muestral más pequeño. Esto da lugar a resultados contradictorios, ya que Ross y colaboradores (2019) aseguran que la intensidad afecta a los cambios en los niveles de BDNF y en el estudio de Toups et al (2011) se describen hallazgos opuestos (40, 66).

Pereira y colaboradores (2013) y Salehi y colaboradores (2016) son los únicos estudios que determinan los cambios de los niveles de BDNF en el plasma y, a pesar de las diferencias respecto al tamaño, sexo, edad y medicación de la muestra, en ambos estudios obtienen resultados que confirman la asociación entre el ejercicio y la mejora de los síntomas depresivos, tanto con la intervención de ejercicios de fuerza muscular como con la combinación de ejercicio físico con terapia electroconvulsiva, respectivamente (59, 67). Debido a los excelentes resultados de remisión y de reducción de los síntomas depresivos de esta última intervención, se podría sugerir la combinación de diferentes métodos como una buena solución para tratar la depresión.

El estudio de Krogh y colaboradores (2014) no obtiene cambios significativos en los niveles de BDNF pre y post ejercicio, lo cual podría deberse a que los participantes no estaban siendo tratados con antidepresivos y a que la participación en las sesiones fue bastante baja (68). No obstante, en el equipo de Meyer y colaboradores, cuyo estudio se llevó a cabo más adelante, sí encontraron cambios en los niveles de BDNF con el ejercicio, pero independientemente de la intensidad (58), lo cual entra en discordancia con lo que describían Ross y colaboradores (2019). Esta contradicción puede ser debida a que en el estudio de Meyer y colaboradores (2016) se empleó una muestra pequeña compuesta solo por mujeres, que puede conducir a resultados erróneos, ya que los valores de BDNF en sangre varían a lo largo del ciclo menstrual (74) y a que en las mujeres el aumento de BDNF periférico inducido por el ejercicio es menor que en los hombres (75).

Los estudios de Schuch y colaboradores (2014) y de Kerling y colaboradores (2017) evalúan solo a pacientes con depresión, para comprobar la existencia de una asociación entre un grupo control con su tratamiento habitual, y pacientes que le añaden actividad física a dicho tratamiento. Las diferencias presentes entre los resultados de ambos estudios pueden ser atribuida, entre otros factores, a diferencias en el diseño de los estudios, como el porcentaje de mujeres y hombres participantes y la duración de las intervenciones, que se prolongaban durante 3 y 6 semanas, respectivamente. A pesar de estas diferencias, en ninguno de los dos encontraron diferencias entre los niveles de BDNF sérico pre- y post- intervención. (69, 70).

Finalmente, los resultados del meta-análisis de Dinoff y colaboradores (2018) no apuntan hacia una variación en los niveles de BDNF en plasma y suero tras la intervención con ejercicio. Dado que solo 6 artículos fueron incluidos en el meta-análisis, siendo estos heterogéneos en parámetros como la distribución del sexo en la muestra o la duración de la intervención, queda patente la necesidad de profundizar en el estudio de esta interacción (53).

INTERVENCIÓN CON EJERCICIO PUNTUAL Y REGULAR

Kurebayashi & Otaki (2018) llevaron a cabo una revisión en la que evaluaron la intervención con ejercicio agudo y crónico. Sus resultados mostraron que no existía relación entre los niveles de BDNF, la depresión y el ejercicio físico. Sin embargo, solo se incluyeron 5 estudios debido a la falta de estudios en este ámbito, por lo que estos resultados hay que tomarlos con cautela (71).

En resumen, existen resultados discrepantes respecto a la existencia de una relación entre los niveles de BDNF, la depresión y el ejercicio físico, posiblemente a causa de la heterogeneidad de los casos de depresión, a los factores que alteran la respuesta a tratamientos farmacológicos o a psicoterapias (76), a las diferencias entre las condiciones de la actividad física de los estudios, y a los métodos por los cuales se evalúa el BDNF. Con ello se pone de manifiesto la necesidad de desarrollar investigaciones con una metodología más homogénea en cuanto a la muestra, los instrumentos clinimétricos, las variables a estudiar, intervenciones, etc. con el fin de facilitar la comparación de los resultados entre estudios y la replicación de estos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., & Berk, M. (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 35(3), 676–692. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004

2. Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S. G., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. International Journal of Clinical Practice, 61(12), 2030–2040. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x

3. Hasler, G. (2010). Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA), 9(3), 155–161. https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x

4. Ogilvie, A. D., Battersby, S., Bubb, V. J., Fink, G., Harmar, A. J., Goodwim, G. M., & Smith, C. A. (1996). Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. Lancet (London, England), 347(9003), 731–733. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90079-3

5. Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1994). Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. Clinical Chemistry, 40(2), 288–295.

6. Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. The American Journal of Psychiatry, 122(5), 509–522. https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509

7. Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. Biological Psychiatry, 67(5), 446–457. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033

8. Guilloux, J.-P., Douillard-Guilloux, G., Kota, R., Wang, X., Gardier, A. M., Martinowich, K., … Sibille, E. (2012). Molecular evidence for BDNF- and GABA-related dysfunctions in the amygdala of female subjects with major depression. Molecular Psychiatry, 17(11), 1130–1142. https://doi.org/10.1038/mp.2011.113

9. Sen, S., Duman, R., & Sanacora, G. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. Biological Psychiatry, 64(6), 527–532. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.005

10. Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biological Psychiatry, 59(12), 1116–1127. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.013

11. Rajkowska, G. (2000). Histopathology of the prefrontal cortex in major depression: what does it tell us about dysfunctional monoaminergic circuits? Progress in Brain Research, 126, 397–412. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)26026-3

12. Bowley, M. P., Drevets, W. C., Ongür, D., & Price, J. L. (2002). Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. Biological Psychiatry, 52(5), 404–412. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01404-x

13. Hamidi, M., Drevets, W. C., & Price, J. L. (2004). Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. Biological Psychiatry, 55(6), 563–569. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.11.006

14. Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., & MacQueen, G. M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. The American Journal of Psychiatry, 161(4), 598–607. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.598

15. Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. The American Journal of Psychiatry, 161(11), 1957–1966. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.1957

16. Arnone, D., McKie, S., Elliott, R., Juhasz, G., Thomas, E. J., Downey, D., … Anderson, I. M. (2013). State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. Molecular Psychiatry, 18(12), 1265–1272. https://doi.org/10.1038/mp.2012.150

17. Bus, B. a. A., Molendijk, M. L., Tendolkar, I., Penninx, B. W. J. H., Prickaerts, J., Elzinga, B. M., & Voshaar, R. C. O. (2015). Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. Molecular Psychiatry, 20(5), 602–608. https://doi.org/10.1038/mp.2014.83

18. Goldstein, B. I., & Young, L. T. (2013). Toward clinically applicable biomarkers in bipolar disorder: focus on BDNF, inflammatory markers, and endothelial function. Current Psychiatry Reports, 15(12), 425. https://doi.org/10.1007/s11920-013-0425-9

19. Erickson, K. I., Miller, D. L., & Roecklein, K. A. (2012). The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry, 18(1), 82–97. https://doi.org/10.1177/1073858410397054

20. Molendijk, M. L., Bus, B. a. A., Spinhoven, P., Penninx, B. W. J. H., Kenis, G., Prickaerts, J., … Elzinga, B. M. (2011). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. Molecular Psychiatry, 16(11), 1088–1095. https://doi.org/10.1038/mp.2010.98

21. Lu, Y., Christian, K., & Lu, B. (2008). BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? Neurobiology of Learning and Memory, 89(3), 312–323. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.08.018

22. Messaoudi, E., Ying, S.-W., Kanhema, T., Croll, S. D., & Bramham, C. R. (2002). Brain-derived neurotrophic factor triggers transcription-dependent, late phase long-term potentiation in vivo. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 22(17), 7453–7461.

23. Kang, H., & Schuman, E. M. (1996). A requirement for local protein synthesis in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity. Science (New York, N.Y.), 273(5280), 1402–1406. https://doi.org/10.1126/science.273.5280.1402

24. Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., … Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell, 112(2), 257–269. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00035-7

25. Cardoner, N., Soria, V., Gratacòs, M., Hernández-Ribas, R., Pujol, J., López-Solà, M., … Soriano-Mas, C. (2013). Val66Met BDNF genotypes in melancholic depression: effects on brain structure and treatment outcome. Depression and Anxiety, 30(3), 225–233. https://doi.org/10.1002/da.22025

26. Pei, Y., Smith, A. K., Wang, Y., Pan, Y., Yang, J., Chen, Q., … Ma, X. (2012). The brain-derived neurotrophic-factor (BDNF) val66met polymorphism is associated with geriatric depression: a meta-analysis. American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 159B(5), 560–566. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32062

27. Phillips, C. (2017). Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. Neural Plasticity, 2017, 7260130. https://doi.org/10.1155/2017/7260130

28. Lee, B.-H., Kim, H., Park, S.-H., & Kim, Y.-K. (2007). Decreased plasma BDNF level in depressive patients. Journal of Affective Disorders, 101(1–3), 239–244. https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.005

29. Yoshida, T., Ishikawa, M., Niitsu, T., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., … Hashimoto, K. (2012). Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. PloS One, 7(8), e42676. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042676

30. Birkenhäger, T. K., Geldermans, S., Van den Broek, W. W., van Beveren, N., & Fekkes, D. (2012). Serum brain-derived neurotrophic factor level in relation to illness severity and episode duration in patients with major depression. Journal of Psychiatric Research, 46(3), 285–289. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.12.006

31. Kim, Y.-K., Lee, H.-P., Won, S.-D., Park, E.-Y., Lee, H.-Y., Lee, B.-H., … Choi, S.-H. (2007). Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 31(1), 78–85. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.06.024

32. Matrisciano, F., Bonaccorso, S., Ricciardi, A., Scaccianoce, S., Panaccione, I., Wang, L., … Shelton, R. C. (2009). Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. Journal of Psychiatric Research, 43(3), 247–254. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.014

33. Engesser-Cesar, C., Anderson, A. J., & Cotman, C. W. (2007). Wheel running and fluoxetine antidepressant treatment have differential effects in the hippocampus and the spinal cord. Neuroscience, 144(3), 1033–1044. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.10.016

34. Autry, A. E., & Monteggia, L. M. (2012). Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacological Reviews, 64(2), 238–258. https://doi.org/10.1124/pr.111.005108

35. Holsboer, F., Lauer, C. J., Schreiber, W., & Krieg, J. C. (1995). Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. Neuroendocrinology, 62(4), 340–347. https://doi.org/10.1159/000127023

36. Kennard, B. D., Silva, S. G., Tonev, S., Rohde, P., Hughes, J. L., Vitiello, B., … March, J. (2009). Remission and recovery in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS):

acute and long-term outcomes. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 48(2), 186–195. https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e31819176f9

37. Sinyor, M., Schaffer, A., & Levitt, A. (2010). The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie, 55(3), 126–135. https://doi.org/10.1177/070674371005500303

38. Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Fritz, K., … Singh, A. B. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 49(12), 1087–1206. https://doi.org/10.1177/0004867415617657

39. Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). Physical exercise and brain functions in older adults. Journal of Aging Research, 2013, 197326. https://doi.org/10.1155/2013/197326

40. Ross, R. E., Saladin, M. E., George, M. S., & Gregory, C. M. (2019). High-Intensity Aerobic Exercise Acutely Increases Brain-derived Neurotrophic Factor. Medicine and Science in Sports and Exercise, 51(8), 1698–1709. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001969

41. Dishman, R. K., Berthoud, H.-R., Booth, F. W., Cotman, C. W., Edgerton, V. R., Fleshner, M. R., … Zigmond, M. J. (2006). Neurobiology of exercise. Obesity (Silver Spring, Md.), 14(3), 345–356. https://doi.org/10.1038/oby.2006.46

42. van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. Nature Neuroscience, 2(3), 266–270. https://doi.org/10.1038/6368

43. Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends in Neurosciences, 25(6), 295–301. https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)02143-4

44. Liu-Ambrose, T., & Donaldson, M. G. (2009). Exercise and cognition in older adults: is there a role for resistance training programmes? British Journal of Sports Medicine, 43(1), 25–27. https://doi.org/10.1136/bjsm.2008.055616

45. Coelho, F. M., Pereira, D. S., Lustosa, L. P., Silva, J. P., Dias, J. M. D., Dias, R. C. D., … Pereira, L. S. M. (2012). Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women. Archives of Gerontology and Geriatrics, 54(3), 415–420. https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.05.014

46. Laske, C., Banschbach, S., Stransky, E., Bosch, S., Straten, G., Machann, J., … Eschweiler, G. W. (2010). Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. The International Journal of Neuropsychopharmacology, 13(5), 595–602. https://doi.org/10.1017/S1461145709991234

47. Abu-Omar, K., Rütten, A., & Lehtinen, V. (2004). Mental health and physical activity in the European Union. Sozial- Und Praventivmedizin, 49(5), 301–309. https://doi.org/10.1007/s00038-004-3109-8

48. Motl, R. W., Birnbaum, A. S., Kubik, M. Y., & Dishman, R. K. (2004). Naturally occurring changes in physical activity are inversely related to depressive symptoms during early adolescence. Psychosomatic Medicine, 66(3), 336–342.

https://doi.org/10.1097/01.psy.0000126205.35683.0a

49. Kvam, S., Kleppe, C. L., Nordhus, I. H., & Hovland, A. (2016). Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. Journal of Affective Disorders, 202, 67–86. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.063

50. Schuch, F. B., Vancampfort, D., Richards, J., Rosenbaum, S., Ward, P. B., & Stubbs, B. (2016). Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. Journal of Psychiatric Research, 77, 42–51. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.02.023

51. Babyak, M., Blumenthal, J. A., Herman, S., Khatri, P., Doraiswamy, M., Moore, K., … Krishnan, K. R. (2000). Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. Psychosomatic Medicine, 62(5), 633–638. https://doi.org/10.1097/00006842-200009000-00006

52. Hoffman, B. M., Babyak, M. A., Craighead, W. E., Sherwood, A., Doraiswamy, P. M., Coons, M. J., & Blumenthal, J. A. (2011). Exercise and pharmacotherapy in patients with major depression: one-year follow-up of the SMILE study. Psychosomatic Medicine, 73(2), 127–133. https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820433a5

53. Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Gallagher, D., & Lanctôt, K. L. (2018). The effect of exercise on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder: A meta-analysis. Journal of Psychiatric Research, 105, 123–131. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.021

54. Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. Nature, 455(7215), 894–902. https://doi.org/10.1038/nature07455

55. Patterson, S. L. (2015). Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: Interactions of microglia, IL-1β, BDNF and synaptic plasticity. Neuropharmacology, 96(Pt A), 11–18. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.12.020

56. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (n.d.). Retrieved June 19, 2020, from https://www.sign.ac.uk/

57. Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J., Gavaghan, D. J., & McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Controlled Clinical Trials, 17(1), 1–12. https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4

58. Meyer, J. D., Koltyn, K. F., Stegner, A. J., Kim, J.-S., & Cook, D. B. (2016). Relationships between serum BDNF and the antidepressant effect of acute exercise in depressed women. Psychoneuroendocrinology, 74, 286–294. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.09.022

59. Pereira, D. S., de Queiroz, B. Z., Miranda, A. S., Rocha, N. P., Felício, D. C., Mateo, E. C., … Máximo Pereira, L. S. (2013). Effects of physical exercise on plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and depressive symptoms in elderly women--a randomized clinical trial. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 94(8), 1443–1450. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.03.029

60. Gujral, S., Manuck, S. B., Ferrell, R. E., Flory, J. D., & Erickson, K. I. (2014). The BDNF Val66Met polymorphism does not moderate the effect of self-reported physical activity on depressive symptoms in midlife. Psychiatry Research, 218(1–2), 93–97. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.03.028

61. Dotson, V. M., Hsu, F. C., Langaee, T. Y., McDonough, C. W., King, A. C., Cohen, R. A., … LIFE STUDY GROUP. (2016). Genetic Moderators of the Impact of Physical Activity on Depressive Symptoms. The Journal of Frailty & Aging, 5(1), 6–14. https://doi.org/10.14283/jfa.2016.76

62. Haslacher, H., Michlmayr, M., Batmyagmar, D., Perkmann, T., Ponocny-Seliger, E., Scheichenberger, V., … Winker, R. (2015). Physical exercise counteracts genetic susceptibility to depression. Neuropsychobiology, 71(3), 168–175. https://doi.org/10.1159/000381350

63. Rahman, M. S., Millischer, V., Zeebari, Z., Forsell, Y., & Lavebratt, C. (2017). BDNF Val66Met and childhood adversity on response to physical exercise and internet-based cognitive behavioural therapy in depressed Swedish adults. Journal of Psychiatric Research, 93, 50–58. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.05.007

64. Pitts, B. L., Wen, V., Whealin, J. M., Fogle, B. M., Southwick, S. M., Esterlis, I., & Pietrzak, R. H. (2020). Depression and Cognitive Dysfunction in Older U.S. Military Veterans: Moderating Effects of BDNF Val66Met Polymorphism and Physical Exercise. The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.02.001

65. Kallies, G., Rapp, M. A., Fydrich, T., Fehm, L., Tschorn, M., Terán, C., … Heissel, A. (2019). Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) at rest and after acute aerobic exercise in major depressive disorder. Psychoneuroendocrinology, 102, 212–215. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.015

66. Toups, M. S. P., Greer, T. L., Kurian, B. T., Grannemann, B. D., Carmody, T. J., Huebinger, R., … Trivedi, M. H. (2011). Effects of serum Brain Derived Neurotrophic Factor on exercise augmentation treatment of depression. Journal of Psychiatric Research, 45(10), 1301–1306. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.05.002

67. Salehi, I., Hosseini, S. M., Haghighi, M., Jahangard, L., Bajoghli, H., Gerber, M., … Brand, S. (2016). Electroconvulsive therapy (ECT) and aerobic exercise training (AET) increased plasma BDNF and ameliorated depressive symptoms in patients suffering from major depressive disorder. Journal of Psychiatric Research, 76, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.01.012

68. Krogh, J., Rostrup, E., Thomsen, C., Elfving, B., Videbech, P., & Nordentoft, M. (2014). The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophines in patients with major depression--a randomized clinical trial. Journal of Affective Disorders, 165, 24–30. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.041

69. Schuch, F. B., Vasconcelos-Moreno, M. P., Borowsky, C., Zimmermann, A. B., Wollenhaupt-Aguiar, B., Ferrari, P., & de Almeida Fleck, M. P. (2014). The effects of exercise on oxidative stress (TBARS) and BDNF in severely depressed inpatients. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 264(7), 605–613. https://doi.org/10.1007/s00406-014-0489-5

70. Kerling, A., Kück, M., Tegtbur, U., Grams, L., Weber-Spickschen, S., Hanke, A., … Kahl, K. G. (2017). Exercise increases serum brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. Journal of Affective Disorders, 215, 152–155. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.034

71. Kurebayashi, Y., & Otaki, J. (2018). Does Physical Exercise Increase Brain-Derived Neurotrophic Factor in Major Depressive Disorder? A Meta-Analysis. Psychiatria Danubina, 30(2), 129–135. https://doi.org/10.24869/psyd.2018.129

72. Verhagen, M., van der Meij, A., van Deurzen, P. A. M., Janzing, J. G. E., Arias-Vásquez, A., Buitelaar, J. K., & Franke, B. (2010). Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. Molecular Psychiatry, 15(3), 260–271. https://doi.org/10.1038/mp.2008.109

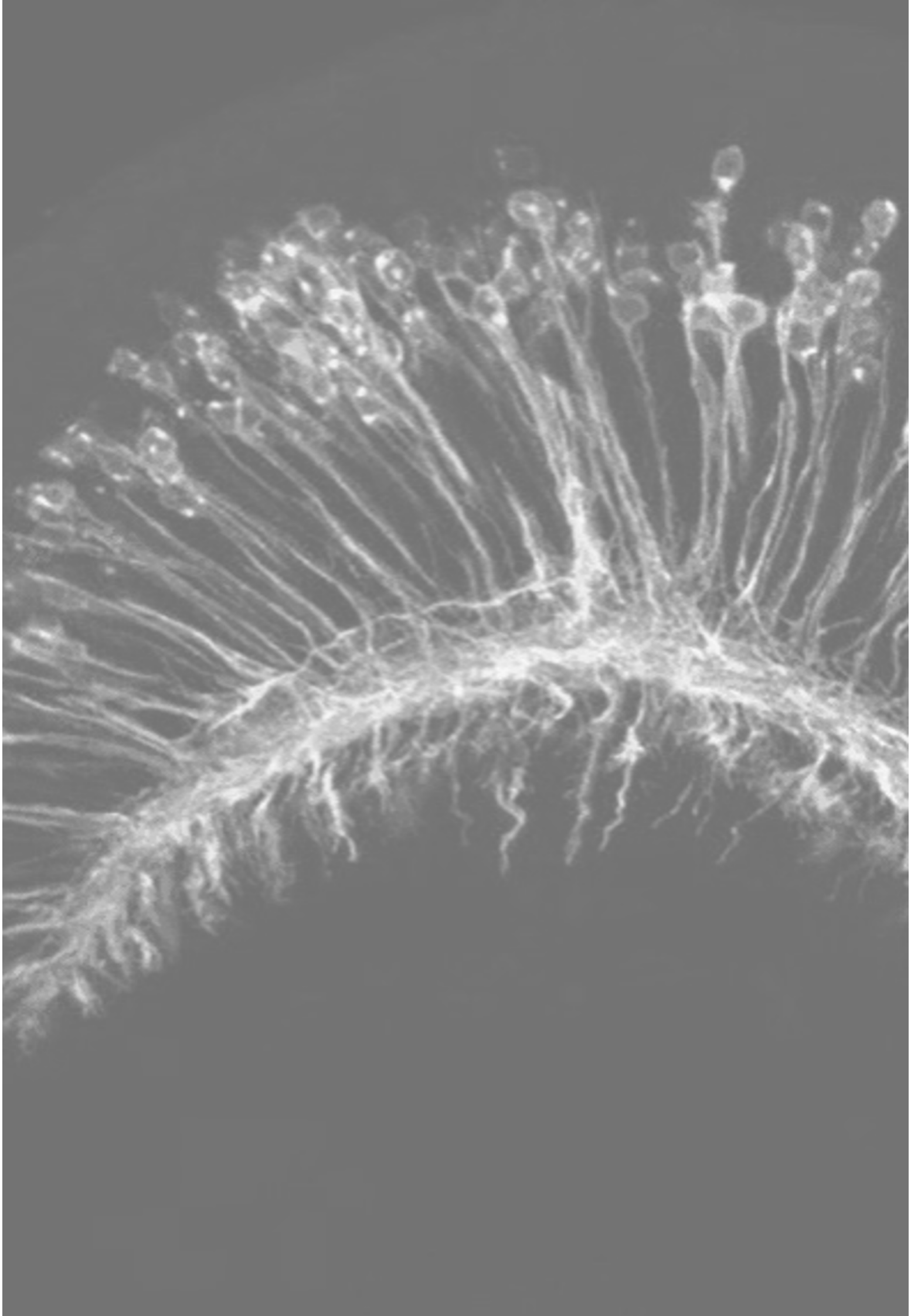
73. Matthew Wygant. (2018). Choosing a SNP Genotyping Method. Retrieved June 16, 2020, from http://www.biocompare.com/Editorial-Articles/353765-Choosing-an-SNP-Genotyping-Method/

74. Pluchino, N., Cubeddu, A., Begliuomini, S., Merlini, S., Giannini, A., Bucci, F., … Genazzani, A. R. (2009). Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. Human Reproduction, 24(9), 2303–2309. https://doi.org/10.1093/humrep/dep119

75. Szuhany, K. L., Bugatti, M., & Otto, M. W. (2015). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. Journal of Psychiatric Research, 60, 56–64. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.003

76. Schuch, F. B., Dunn, A. L., Kanitz, A. C., Delevatti, R. S., & Fleck, M. P. (2016). Moderators of response in exercise treatment for depression: A systematic review. Journal of Affective Disorders, 195, 40–49. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.014

77. Polacchini, A., Metelli, G., Francavilla, R., Baj, G., Florean, M., Mascaretti, L. G., & Tongiorgi, E. (2015). A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays. Scientific Reports, 5, 17989. https://doi.org/10.1038/srep17989



Capítulo 10

Efecto del maltrato en la infancia sobre la depresión y la obesidad en la adultez: Resultados del estudio PISMA-Ep

Pérez-Gutiérrez AM, Molina E, Moñiz AM, Zarza-Rebollo JA, Gutiérrez B, Cervilla, J, Rivera M.

RESUMEN

La depresión y la obesidad son dos de los problemas de salud más extendidos en nuestra sociedad. Son enfermedades muy prevalentes y constituyen factores de riesgo para otras enfermedades, por lo que representan un importante problema de salud en todo el mundo. Varios estudios han puesto de manifiesto una asociación entre estas dos enfermedades, así como interacciones entre ellas por separado y con el maltrato infantil. El objetivo de este estudio es investigar la relación y las asociaciones entre estas tres variables. Se han utilizado los datos de un estudio epidemiológico transversal, PISMA-ep, representativo de la población general de Andalucía. Se utilizaron análisis de regresión logística para probar la asociación entre: i) depresión y obesidad, ii) depresión y maltrato infantil, iii) obesidad y maltrato infantil y iv) maltrato infantil, depresión y obesidad, utilizando R (versión 4.0.3) y el software RStudio 1.3.959. Los resultados mostraron una asociación significativa entre la depresión y la obesidad, así como entre la depresión y el maltrato infantil. Sin embargo, no encontramos asociaciones entre la obesidad y ningún tipo de maltrato. Además, encontramos una interacción significativa entre el maltrato psicológico en la infancia, la obesidad y la depresión. Así como, una interacción entre el maltrato físico infantil, la obesidad y la depresión. Estos resultados apoyan la idea de reforzar los diagnósticos tempranos para optimizar las intervenciones preventivas y de tratamiento

INTRODUCCIÓN

- **DEPRESIÓN Y OBESIDAD**

La depresión es el trastorno mental más frecuente en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) afecta a más de 300 millones de personas, más del 4% de la población mundial, y es la principal causa mundial de discapacidad (1). Es una enfermedad debilitante con un curso progresivo y recurrente que se caracteriza por sintamos centrales tales como tristeza, pérdida de interés o de la capacidad de sentir placer por las cosas, sentimientos de culpa o falta de autoestima, y que suelen ir acompañados de trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración (1).

Se trata de un trastorno complejo, en cuya etiología están implicados factores biológicos (genéticos), psicológicos y ambientales. La prevalencia de depresión a nivel mundial está en continuo aumento; sólo entre 2005 y 2015 ha aumentado más de un 18% (1, 2). Según el estudio ESEMeD (***European Study of the Epidemiology of Mental Disorders***), en España es inferior a la de otros países europeos, con una prevalencia vida del episodio depresivo de un 10,6% y una prevalencia año del 4%; sin embargo, presenta una edad de inicio más temprana que en otros países y mayores tasas de comorbilidad y cronicidad (3, 4).

No obstante, y a pesar de que existen tratamientos eficaces, más del 50% de las personas con depresión no reciben tratamiento (1). Esto debería suponer un problema de interés general ya que, además de afectar al propio individuo que la padece, la depresión tiene un gran impacto sobre el funcionamiento tanto social como ocupacional, así como en la salud física y en la mortalidad (5). Se trata de una enfermedad con un gran impacto socioeconómico en la salud pública. El coste de la depresión en la Unión Europea se estimó en 92.000 millones de euros en 2010, siendo la mayoría de los costes indirectos (6).

Por otro lado, la obesidad común también ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, causando cada año un mínimo de 2,8 millones de muertes. La prevalencia de la obesidad se ha casi triplicado entre 1975 y 2016, en este último año había más de 1.900 millones de adultos con sobrepeso (39% de la población mundial) y más de 650 millones de personas obesas en el mundo (13% de la población mundial) (7).

La obesidad y el sobrepeso se definen por la OMS como una acumulación anormal o excesiva de grasa, que puede ser perjudicial para la salud y se mide empleando el valor del Índice de Masa Corporal (IMC). En adultos, un IMC ≥ 25 kg/m^2 indica sobrepeso y un IMC ≥ 30 kg/m^2, obesidad (7).

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial basada en la interacción entre factores genéticos, ambientales y psicosociales(8). Los estudios de familia y de gemelos estiman la heredabilidad del IMC entre el 30% y el 40% (9). Además, el ambiente juega un papel muy importante en el desarrollo de esta enfermedad, y puede aumentar la tasa de obesidad en países occidentales mediante la promoción de un consumo excesivo de alimentos y la falta de actividad física, lo que se ha denominado ambiente obesogénico (10).

Se trata de un grave problema de salud pública, difícil de prevenir y de tratar y tiene un gran impacto socioeconómico. Usualmente causa, además de estigmatización, problemas que derivan en discapacidad, en muchos casos inhabilitante, deterioro del estado de salud y disminución de la calidad de vida. Por tanto, la depresión como la obesidad son problemas de salud ampliamente extendidos y con grandes implicaciones en la salud pública. Son enfermedades altamente prevalentes y constituyen factores de riesgo para otras enfermedades físicas crónicas como la diabetes, la hipertensión o enfermedades cardiovasculares (11, 12) . Del mismo modo, un estudio llevado a cabo por la OMS con más de 245.000 participantes de 60 países de todo el mundo mostró que entre el 9,3% y el 23% de los individuos que padecían una o más enfermedades físicas crónicas, tenían también depresión (12).

Existen evidencias consistentes que relacionan la depresión y la obesidad. En los últimos años, distintos estudios han puesto de manifiesto que los individuos con depresión son más propensos a tener sobrepeso u obesidad (11, 13, 14). Milaneschi y colaboradores han realizado recientemente una extensa revisión con el objetivo de estudiar las vías biológicas que pueden explicar mecánicamente el vínculo depresión-obesidad. En ella estudiaron seis meta-análisis (15–20) que incluían hasta 26 estudios transversales y todos confirmaron una asociación positiva entre ambas enfermedades. Además, cuatro meta-análisis longitudinales (21–24) confirmaron la existencia de una relación bidireccional entre ambas enfermedades: la obesidad aumenta longitudinalmente el riesgo de desarrollar depresión, y

viceversa, la depresión aumenta el riesgo de padecer obesidad a largo plazo (25). Concretamente, Luppino y colaboradores llevaron a cabo un estudio longitudinal en el que observaron que las personas obesas tenían un 55% más de probabilidad de desarrollar depresión a lo largo del tiempo, y que las personas deprimidas tenían un 58% más de probabilidad de convertirse en obesos mientras están deprimidos (21).

La razón por la cual estas dos enfermedades coexisten aún no está del todo clara, y se han propuesto varios mecanismos que incluyen tanto factores biológicos como psicológicos y de comportamiento, algunos de los cuales aparecen reflejados en la **Figura 1**.

En primer lugar, son varias las vías biológicas que pueden explicar el vínculo entre la obesidad y la depresión. Una de ellas son los sistemas de ajuste homeostático, como el eje leptina/insulina o el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). La obesidad se ha encontrado asociada con la desregulación del eje HPA (26), y éste ha sido implicado a su vez en la etiología de la depresión a través de su regulación de la respuesta al estrés (27). Por otra parte, ambos trastornos implican mecanismos fisiopatológicos compartidos, como los procesos inflamatorios. Dicha asociación también podría estar mediada por reguladores neuroendocrinos, el metabolismo energético y circuitos cerebrales que integran respuestas reguladoras y estados de ánimo (25). Además, ambos trastornos pueden compartir variantes genéticas de riesgo (28–30).

Por otro lado, entre los factores psicológicos y de comportamiento cabe destacar la baja autoestima, la insatisfacción corporal, el estigma social o los patrones alimentarios (31–33). Se ha observado que las personas que sufren elevados niveles de estrés reducen su actividad física y suelen llevar un estilo de vida sedentario y poco saludable (21). Dicho estrés está también relacionado con el consumo de alimentos más energéticos, altos en carbohidratos, y esto conduce a cambios hormonales y metabólicos tales como la resistencia a la insulina, dislipemia e hipertensión (34).

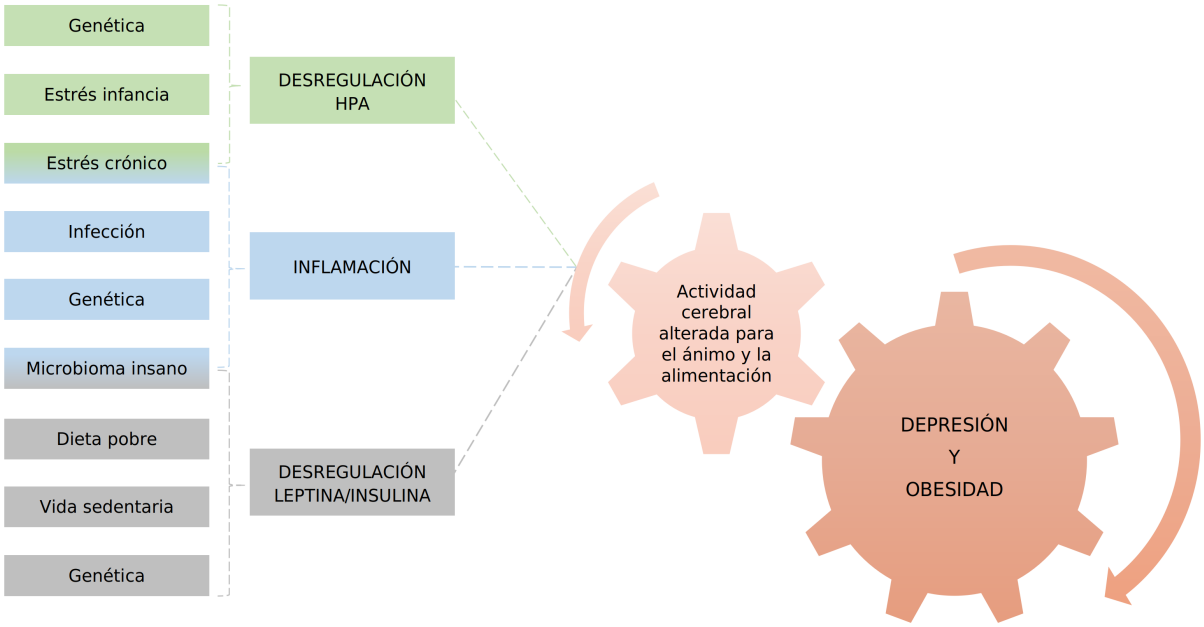


Fig 1. Esquema resumen de los factores influyentes en el desarrollo de la depresión y la obesidad. Pérez-Gutiérrez AM. (2020). Modificada de: "Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms" (Milaneschi et al., 2018)

- **MALTRATO INFANTIL**

El maltrato infantil es definido por la OMS como los abusos y la desatención que sufren los menores de 18 años, e incluye todos los tipos de maltrato, tanto físico como psicológico, abuso sexual, desatención, negligencia y explotación comercial o de otro tipo que puedan dañar la salud, el desarrollo o la dignidad del menor, o poner en peligro su supervivencia (35).

El estudio del maltrato infantil es complejo, las estimaciones varían mucho dependiendo del país y la forma de investigarlo: definición de maltrato, cobertura y calidad, informadores, tipo estudiado, etc. Se estima que una cuarta parte de los adultos manifiestan haber padecido maltrato físico en su infancia, y 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 13 hombres declara haber sufrido abusos sexuales cuando eran niños (36).

Una de las relaciones más frecuentemente evaluadas es la que existe entre el maltrato (abuso) infantil y el abuso interpersonal de adultos, entendido como la experimentación de abuso físico real o amenazado, abuso sexual, abuso verbal y/o amenazas después de los 18 años. Muchas de estas vías y formas de abuso están también interrelacionadas, así pues, la exposición a una forma de abuso en la infancia aumenta el riesgo de ésta y otras formas de abuso en la edad adulta (37).

- **MALTRATO INFANTIL Y DEPRESIÓN**

Los datos epidemiológicos sugieren que experiencias adversas en la infancia, incluidas distintas formas de abuso, juegan un papel importante en la etiología y el desarrollo de trastornos mentales en la edad adulta (38). De hecho, hay estudios que ponen de manifiesto que adversidades en la infancia, incluidos el abuso físico y sexual y la pérdida interpersonal, predicen la incidencia de hasta el 32% de los trastornos psiquiátricos en adultos (39, 40).

Existen asociaciones sólidas entre las adversidades durante la infancia y la depresión (40, 41). Los adultos con traumas infantiles presentan una mayor prevalencia vida de depresión en comparación con los individuos que no han sufrido traumas durante la infancia (42). Asimismo, también se ha visto que el abuso físico o sexual temprano duplica el riesgo de padecer depresión (43).

Además, también se ha encontrado que el abuso infantil conduce a una mayor probabilidad de experimentar el abuso interpersonal de adultos, lo cual establece el vínculo: abuso infantil – abuso interpersonal adulto – síntomas depresivos. De este modo, algunos estudios han mostrado que la relación entre el abuso infantil y la sintomatología depresiva puede explicarse parcialmente por la presencia de abuso interpersonal en adultos (44).

- **MALTRATO INFANTIL Y OBESIDAD**

Se ha demostrado que existe una relación entre el maltrato infantil (abuso físico real o amenazado, abuso sexual, abuso emocional, negligencia emocional y/o física) y los factores psicosociales que predisponen a padecer obesidad. Concretamente, el abuso sexual y físico temprano duplica el riesgo de desarrollar obesidad (43) y otras formas diferentes de abuso, tales como el emocional o verbal, son también predictores significativos de obesidad, incluso tras el cese del abuso (45).

Algunos estudios han tratado de explicar la relación entre el maltrato infantil y la obesidad. Así, la investigación experimental en modelos animales mostró que las regiones cerebrales que regulan el balance de energía continúan desarrollándose hasta la vida postnatal temprana en respuesta a estímulos ambientales y señales endocrinas (46–48). Del mismo modo, el desarrollo de la regulación del equilibrio

energético en el ser humano puede verse significativamente influenciado por factores ambientales que comienzan en el período prenatal y continúan durante la infancia (49, 50).

Otra posible explicación para la relación entre el abuso sexual en la infancia y la obesidad fue dada por los autores Gustafson y Sarwer, estableciendo como vínculo probable los atracones y la obesidad como función adaptativa tras haber sufrido abuso sexual infantil. De este modo, el exceso de peso supondría un mecanismo de autoprotección frente al agresor, especialmente en mujeres. Además, mostraron que la insatisfacción con su propio cuerpo desmotivaba a las mujeres abusadas y dificultaba la pérdida de peso y, por tanto, el tratamiento de la obesidad. También plantearon la interesante hipótesis de que las mujeres abusadas podrían pretender alejarse del peso que presentaban en el momento del abuso, estableciendo así una "barrera de peso" que las protegiera de algún modo de nuevos intereses románticos o sexuales no deseados (8).

Por otra parte, las burlas relacionadas con el peso también juegan un papel en esta asociación, puesto que se pueden considerar como una forma de abuso verbal o emocional, y los niños obesos tienen entre 6 y 9 veces más probabilidades que aquellos iguales con un peso saludable de sufrir acoso por compañeros o familiares (51). Desafortunadamente, la estigmatización basada en el peso es prácticamente universal en individuos obesos, especialmente en personas extremadamente obesas, produciéndose en la mayoría de las ocasiones en el propio entorno familiar (52).

Aunque el abuso infantil y el abuso interpersonal adulto generalmente se presentan por separado en la literatura, podrían ser parte de un fenómeno mayor en el que las personas obesas de cualquier edad son más propensas a sufrir diferentes formas de abuso (44).

- **MALTRATO INFANTIL, OBESIDAD Y DEPRESIÓN**

Como hemos tratado anteriormente, existe un respaldo teórico y empírico que relaciona la obesidad y la salud mental. En su revisión de la literatura precedente, Stunkard y colaboradores destacaron la necesidad de estudiar los moderadores de

dicho vínculo y propusieron las experiencias adversas en la infancia como un posible factor influyente (33). También Katon sugirió que la adversidad infantil, incluido el abuso sexual infantil, es un factor de riesgo en la interacción entre los trastornos del estado de ánimo o la ansiedad y la enfermedad médica crónica (53).

El abuso sexual infantil es una forma de maltrato y su estudio es particularmente interesante debido a su prevalencia entre las mujeres, y a la asociación documentada entre este tipo de maltrato y sus consecuencias en cuanto a la salud física y mental de quienes lo padecen (8). La investigación existente sugiere que los supervivientes de abusos sexuales infantiles pueden estar en mayor riesgo de co-ocurrencia de obesidad y mala salud mental (56). Existen razones para creer que el abuso sexual infantil puede aumentar la probabilidad de comorbilidad con otras enfermedades al agravar el riesgo de que cada condición afecte a la otra. Una de las razones para explicar esta relación podría ser que tanto el abuso sexual infantil como la obesidad son características estigmatizadas, y presentar múltiples identidades estigmatizadas puede tener un efecto sinérgicamente negativo sobre el bienestar. Así, las mujeres que han experimentado abuso sexual infantil tienen un concepto negativo de sí mismas (57) y más trastornos de imagen (58). Además, los supervivientes de abusos infantiles que son obesos son más propensos a realizar autoevaluaciones negativas que contribuyen a la depresión (56). Por otra parte, el abuso sexual infantil puede provocar la desregulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), el cual tiene implicaciones en los trastornos mentales (59) y en las conductas alimentarias (60).

Algunos investigadores sugieren que las burlas o intimidaciones relacionadas con el peso en la niñez o la adolescencia pueden aumentar las tasas de abuso emocional dentro de esta población (61, 62). Además, también encontramos precedentes que indican que el abuso infantil, el abuso interpersonal de adulto y las burlas y consecuente estigmatización debida al peso, se asocian con resultados adversos de salud mental en la edad adulta (63, 64).

Por otra parte, un reciente estudio ha puesto de manifiesto que los síntomas depresivos en adolescentes y el IMC eran mediadores significativos entre el abuso infantil sexual y físico y la obesidad, lo cual sugiere que las características de los adolescentes median en la vía causal entre el maltrato y la obesidad en la edad adulta (65).

Todos estos estudios ponen de manifiesto que el maltrato infantil constituye una experiencia adversa y está relacionado con una serie de dificultades psicológicas y resultados de salud física que incluyen obesidad y depresión (8, 54, 55). Dada la importancia y prevalencia de estos problemas de salud en nuestra sociedad actual, el objetivo de nuestro trabajo es estudiar la relación que existe entre el maltrato infantil, la depresión y la obesidad en una amplia muestra representativa de la población general andaluza.

OBJETIVO GENERAL

Estudiar, la posible relación existente entre las experiencias de maltrato sufridas en la infancia (físico, psicológico y abuso sexual) y la obesidad y la depresión en la adultez en una gran cohorte representativa de la población general andaluza procedente del estudio PISMA-Ep.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

I. Analizar la posible relación entre la depresión y el IMC

II. Identificar la posible asociación entre la depresión en la adultez y el maltrato vivido en la infancia y explorar si existe una relación entre el IMC y la adversidad infantil

III. Describir la posible relación entre la depresión y el IMC en adultos y las experiencias de maltrato en la infancia.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **DISEÑO DEL ESTUDIO Y MUESTRA**

La muestra de este trabajo incluye individuos procedentes del proyecto PISMA-ep (66), un estudio epidemiológico desarrollado sobre una amplia cohorte de 4.507 participantes representativa de toda la población andaluza. El estudio PISMA-ep fue una iniciativa del plan integral de salud mental para Andalucía (PISMA) y su

principal objetivo era establecer la prevalencia de enfermedad mental en la población general andaluza e identificar factores de riesgo asociados a patología psiquiátrica para fines de planificación de la atención de la salud (67).

El método de muestreo incluyó una estratificación de la región por provincias y la clasificación de la población en zonas rurales, intermedias o urbanas. Los individuos reclutados fueron personas con edades entre 18 y 75 años de ambos sexos (66).

Los criterios de exclusión fueron: estar fuera del rango de edad, haber vivido en Andalucía menos de un año, tener dificultades para comunicarse en español de manera fluida, estar demasiado enfermo como para poder realizar la entrevista completa, tener diagnóstico de demencia o retraso mental, vivir en una institución (hospital, prisión, etc.), haberse mudado o no vivir actualmente en la dirección proporcionada por la base de datos de usuarios del SAS, y tener datos erróneos en dicha base de datos. Los participantes que se excluyeron fueron sustituidos por otros de igual sexo y similar edad y localización (66).

En cuanto a los métodos de evaluación, de cada participante se obtuvo información sobre medidas clínicas y psicológicas mediante instrumentos clinimétricos validados, sociodemográficas, antropométricas, condiciones médicas, estilo de vida y otras variables ambientales, tales como eventos estresantes de la vida y maltrato infantil. El 78% de los participantes aceptaron voluntariamente participar en el estudio genético, dieron su consentimiento informado y proporcionaron una muestra biológica de saliva (66).

Este estudio fue autorizado tanto por la Comisión de Ética en Investigación de la Universidad de Granada (UGR), como por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario Cínico San Cecilio, de Granada, el 24 de abril de 2019.

- **MEDIDAS CLÍNICAS**

Se utilizó la *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI) (68) para determinar el diagnóstico de depresión mayor. La MINI es una entrevista breve y estructurada, que puede ser llevada a cabo en centros de salud o en las casas de los participantes y realizada por psicólogos completamente preparados para ello

mediante formación previa. En la práctica clínica se siguen unos criterios estandarizados para el diagnóstico de los distintos trastornos mentales en general, y de la depresión en particular. Se utilizan el DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, APA, 2002) (69) y la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, décima edición) (70) que son sistemas de clasificación basados en criterios consensuados y en revisión permanente por parte de la Sociedad Americana de Psiquiatría y la OMS, respectivamente.

Para medir la obesidad, se emplearon los datos de peso y altura obtenidos durante la entrevista y con ellos se calculó el índice de masa corporal (IMC), definido como el peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado (kg/m^2).

Por otra parte, la información acerca del maltrato se evaluó empleando el instrumento validado *Childhood Trauma Questionnaire,* que explora tres tipos de maltrato: físico, psicológico y abuso sexual. Dicho cuestionario está constituido por ítems a valorar entre 1 y 5, dependiendo del grado en que los participantes están de acuerdo con la afirmación, siendo 1 completamente en desacuerdo y 5, completamente de acuerdo (71). Se definieron tres grupos diferenciando tres tipos de maltrato: un grupo de maltrato psicológico, exclusivo para participantes maltratados emocionalmente, sin otros tipos de abusos; un grupo de maltrato físico, que incluía a aquellos con antecedentes de malos tratos físicos infantiles con maltrato emocional o no, pero nunca con abuso sexual; y un grupo de abuso sexual, cuyos participantes también podían haber padecido maltrato emocional o físico (66).

- **ANÁLISIS ESTADÍSTICOS**

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la muestra para el estado depresivo, sexo, edad, IMC, tipos de maltrato, estado civil, nivel de estudios y situación laboral.

En segundo lugar, para los análisis bivariantes entre el grupo de casos con depresión y controles, se llevaron a cabo pruebas Chi^2 de Pearson para comparar la distribución de sexos, la situación laboral, el estado civil y el nivel educativo.

También se realizaron T-tests para analizar las posibles diferencias en la edad y el IMC.

Por último, se llevaron a cabo análisis de regresión logística para establecer las asociaciones entre: i) depresión y obesidad, ii) depresión y cualquier tipo de maltrato infantil, iii) obesidad y cualquier tipo de maltrato infantil iv) interacción entre maltrato infantil, obesidad y depresión. Se empleó el lenguaje de programación R (version 4.0.3) y el software RStudio 1.3.959 para la realización de los análisis estadísticos.

RESULTADOS

- ### DESCRIPCIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DE LA MUESTRA

La muestra estaba compuesta por 3536 individuos, de los cuales 220 (6,22%) padecían depresión y 3316 (93,78%) eran controles sin ningún tipo de trastorno mental. Entre los casos de depresión, había 64 hombres (3,56%) y 156 mujeres (8,98%); mientras que, en los controles, 1734 individuos eran hombres (96,44%) y 1582, mujeres (91,02%).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de sexos entre ambos grupos, con un mayor número de mujeres en el grupo de casos que en el de controles ($\chi 2 = 43,51$, $p < 0,0001$).

El perfil sociodemográfico y clínico de la muestra aparece en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Perfil sociodemográfico de la muestra del estudio PISMA-ep.

		Casos		Controles	
		N	%	N	%
Depresión mayor		220	6,22	3316	93,78
edad		49,05 (15,08)		43,22 (15,20)	
IMC		28,00 (5,81)		26,07 (4,35)	
Sexo	Hombre	64	1,81	1734	49,04
	Mujer	156	4,41	1582	44,74
Estado Civil	Soltero	41	1,16	853	24,12
	Casado	121	3,42	2118	59,90
	Separado	18	0,51	122	3,45
	Divorciado	17	0,48	100	2,83
	Viudo	23	0,65	123	3,48

Nivel de estudios	Analfabeto	6	0,17	33	0,93
	Sabe leer y escribir, pero no tiene estudios	48	1,39	393	11,11
	Primaria	94	2,66	1302	36,82
	Secundaria	52	1,47	985	27,86
	Diplomado	13	0,37	326	9,22
	Licenciado	5	0,14	259	7,32
	Doctorado	1	0,03	17	0,48
	Otros	0	0,00	1	0,03
Situación de trabajo	Contratado/ Autónomo	54	1,53	1519	42,96
	Paro/ Buscandoempleo	71	2,01	842	23,81
	Jubilado	27	0,76	399	11,28
	Incapacitado	9	0,25	45	1,27
	Cuidador familiar	50	1,41	302	8,54
	Estudiante	9	0,25	208	5,88
	Otros	0	0,00	1	0,03
Cualquier tipo de maltrato	Nunca	202	4,81	3114	88,07
	Al menos a veces	50	1,41	170	5,71
Maltrato físico infantil	Nunca	195	4,	3180	89,93
	Al menos a veces	25	0,71	136	3,85
Maltrato psicológico infantil	Nunca	155	4,86	3161	89,39
	Al menos a veces	48	1,36	172	4,38
Abuso sexual infantil	Nunca	209	5,91	3302	93,38
	Al menos a veces	11	0,31	14	0,40

- **ASOCIACIÓN ENTRE DEPRESIÓN Y OBESIDAD**

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el IMC y la depresión (OR = 2,30; IC = 1,70 – 3,09; p = $4,15x10^{-8}$) de modo que los valores de IMC de los individuos con depresión eran significativamente más altos en comparación con los valores del IMC de los controles (casos: IMC = 28,00 (DE = 5,81); controles IMC = 26,07 (DE = 4,35)). Estratificando los análisis en función del sexo, observamos una asociación positiva significativa sólo en mujeres (OR = 3,27; IC = 2,29 - 4,63; p = $3,54x10^{-11}$).

- **ASOCIACIÓN ENTRE MALTRATO INFANTIL Y DEPRESIÓN**

Cuando analizamos el maltrato infantil incluyendo los tres tipos de maltrato (físico, psicológico o abuso sexual), encontramos una asociación estadísticamente significativa entre cualquier tipo de maltrato padecido durante la infancia y la depresión (OR = 4,53; IC = 3,18 – 6,37; p = $1{,}09 \times 10^{-17}$). Desglosando las tres variantes en las que dividimos el maltrato en la etapa infantil se obtuvieron también resultados estadísticamente significativos para la asociación entre cada uno de los tipos de maltrato y la depresión (maltrato físico: OR = 3,00; IC = 1,87 – 4,63; p = $1{,}77 \times 10^{-6}$; maltrato psicológico: OR =5,69; IC = 3,95 – 8,09; p = $1{,}85 \times 10^{-21}$ y abuso sexual: OR =12,40; IC = 5,44 – 27,60; p = $7{,}47 \times 10^{-10}$). Al estratificar los resultados por sexo, estas asociaciones significativas se mantuvieron.

- **ASOCIACIÓN ENTRE MALTRATO INFANTIL Y OBESIDAD**

En nuestra muestra no obtuvimos una asociación estadísticamente significativa entre cualquier tipo maltrato en la infancia y la obesidad ($\chi^2 = 1{,}17$; p = 0,28). Del mismo modo, al estudiar por separado la asociación entre las distintas formas de maltrato y la obesidad, tampoco se obtuvo ninguna asociación estadísticamente significativa (maltrato físico: $\chi^2 = 2{,}27$; p = 0,13; maltrato psicológico: $\chi^2 = 1{,}12$; p = 0,29 y abuso sexual: $\chi^2 = 0{,}55$; p = 1).

- **INTERACCIÓN ENTRE MALTRATO INFANTIL, DEPRESIÓN Y OBESIDAD**

No se encontró interacción estadísticamente significativa entre cualquier tipo de maltrato (físico, psicológico o abuso sexual) padecido durante la infancia y la obesidad y la depresión en la adultez (p > 0,05). Sin embargo, al analizar por separado los tres tipos de maltrato, obtuvimos una interacción significativa tanto entre el maltrato físico en la infancia y la obesidad y la depresión en la adultez (OR = 2,65; IC = 0,91 - 7,68; p = 0,071); como entre el maltrato psicológico en la infancia y la obesidad y la depresión en la adultez (OR = 2,29; IC = 0,95 - 5,59; p = 0,065). De modo que aquellos individuos que habían sufrido alguna de estas experiencias de maltrato en la infancia y tenían obesidad en la adultez, tenían más riesgo de padecer depresión que los que no habían sufrido estas experiencias. En ambos casos, tras estratificar los análisis en función del sexo, los resultados fueron similares (ver **Figura 2**).

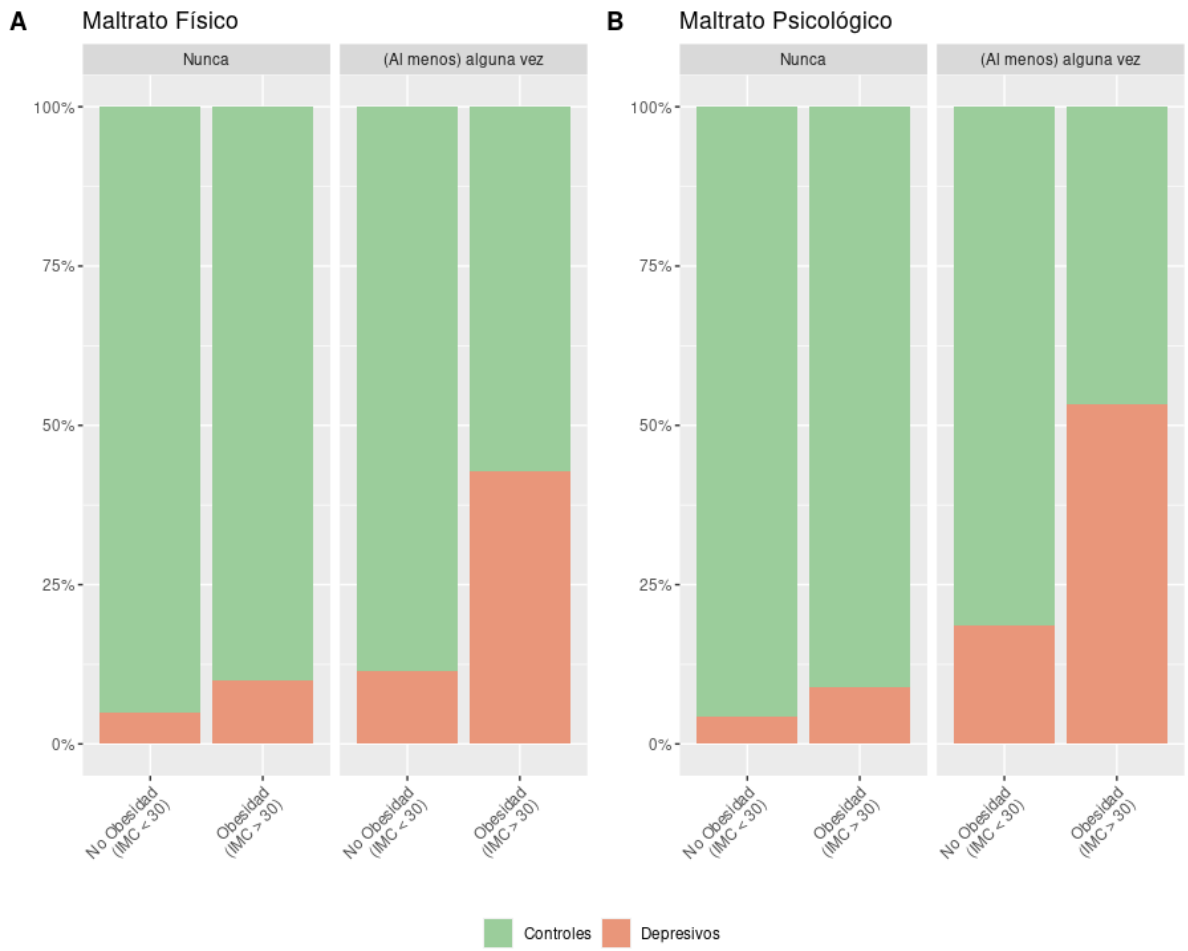


Fig 2. Interacción de las experiencias de maltrato en la infancia (A) físico y B) psicológico) con depresión y obesidad en la adultez.

DISCUSIÓN

En este trabajo hemos estudiado la relación que existe entre el maltrato infantil, la obesidad y la depresión en una gran cohorte representativa de la población general andaluza.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IMC entre los casos con depresión y los controles, siendo este mayor en los individuos que padecían depresión. Estos resultados coinciden con los obtenidos en estudios previos (11, 13, 14). La asociación de la depresión con un IMC elevado podría deberse a tanto a factores psicológicos y de comportamiento (31–33) como a factores biológicos (21, 25–28) . Esta asociación entre el IMC y la depresión se mantuvo significativa en mujeres tras ajustar por sexo los análisis, tal y como revelaron de Wit, L. y colaboradores en su meta-análisis de 2009. En él se observó, en los análisis por subgrupos, una tendencia que indicaba una diferencia

significativa entre hombres y mujeres, dándose una asociación significativa sólo en mujeres (15). Otros autores, sin embargo, como Luppino y colaboradores, obtuvieron una asociación significativa tanto en hombres como en mujeres en su metaanálisis (21).

En relación con el maltrato en la infancia, en nuestra muestra encontramos una asociación estadísticamente significativa entre cualquier tipo de maltrato y la presencia de depresión en la adultez, manteniéndose dicha asociación al analizar cada uno de los tipos de maltrato por separado. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Nanni y colaboradores en un estudio cuyo objetivo era demostrar la asociación entre el maltrato infantil y un curso longitudinal desfavorable del trastorno depresivo o, en otros términos, su recurrencia o persistencia. Con este fin realizaron un meta-análisis de 16 estudios epidemiológicos, con un total de 23.544 participantes y los resultados mostraron que las personas maltratadas en la infancia tenían el doble de probabilidades de desarrollar episodios depresivos recurrentes y persistentes que las que no habían sido maltratadas. Además, este estudio reveló que las personas deprimidas con un historial de maltrato infantil se beneficiaban menos del tratamiento para la depresión que aquellas deprimidas y no maltratadas (72). Los resultados obtenidos son, asimismo, consistentes con otros estudios (40–43).

Por el contrario, y a diferencia de otros autores (8, 43, 45) en el caso de la asociación entre el maltrato infantil y la obesidad no obtuvimos una asociación estadísticamente significativa Esto podría deberse a la falta de poder estadístico en el análisis derivado del pequeño número de casos en la muestra de estudio, lo cual podría no permitir detectar la asociación establecida en estudios mayores o meta-análisis como el de los autores Danese y Tan. Estos autores llevaron a cabo en 2014 una extensa revisión y un meta-análisis con el objetivo de examinar de forma exhaustiva si un factor de estrés prevalente, grave y con frecuencia crónico, como es el maltrato infantil se asociaba con el riesgo de padecer obesidad. Esta revisión incluía 41 estudios, con un total de 190.285 participantes y demostraron que, efectivamente, en comparación con aquellos individuos sin antecedentes de maltrato infantil, los que sí habían sufrido maltrato eran más propensos a ser obesos. Sus resultados mostraron que el maltrato infantil predecía el desarrollo de obesidad y que, por tanto, las experiencias psicosociales estresantes en la

infancia podrían conceptualizarse como factores de riesgo potencialmente modificables para la obesidad. Además, también desvelaron que, al igual que los factores estresantes nutricionales en la vida temprana (49, 50), el maltrato infantil puede asociarse con un fenotipo "ahorrativo" caracterizado por un mayor consumo y almacenamiento de energía y/o un menor gasto energético (73).

Por otro lado, nuestros resultados muestran una interacción entre el maltrato físico en la infancia, la obesidad y la depresión, y de manera análoga con el maltrato psicológico. Estos hallazgos concuerdan con los de otros autores con estudios previos en la materia, tales como los de Rohde y colaboradores, los de Grilo y colaboradores, o los de Sacks y colaboradores. Los primeros examinaron la asociación del abuso infantil con la depresión y la obesidad, y si dichas asociaciones se mantenían significativas para distintos factores demográficos de edad y raza/etnia. Emplearon para sus estudios una encuesta poblacional en la que participaron 4.641 mujeres, con una edad promedio de 52 años. Como resultado obtuvieron que el abuso infantil doblaba las posibilidades de padecer ambas enfermedades, sin diferir significativamente la magnitud de la asociación en función del tipo de abuso, sexual o físico. En cuanto a las razas/etnias, sólo obtuvieron valores significativos para la asociación entre el abuso físico infantil y la depresión en blancos no hispanos y grupos de islas asiáticas del Pacífico (43). Los segundos concluyeron, en un estudio de candidatos a cirugía bariátrica, que los individuos que habían sufrido abuso emocional infantil, abuso físico y abandono emocional tenían una mayor predisposición de padecer depresión en la edad adulta (62). Y se cree que la estigmatización podría constituir un factor unificador de la relación entre el abuso en individuos obesos de niños y adultos, así como un precursor de la sintomatología depresiva (44). Por último, Sacks y colaboradores encontraron una asociación entre la depresión y las trayectorias de IMC desde la adolescencia hasta la edad adulta, si bien la depresión sólo mediaba asociaciones con el maltrato físico en las niñas. Este estudio sugiere que el tratamiento de la depresión en la niñez o la adolescencia puede aliviar una pequeña parte de los efectos de este tipo de maltrato infantil, experimentado por un 12% de las niñas del estudio, sobre el desarrollo de la obesidad (74).En cuanto a la relación entre el abuso sexual infantil y la obesidad, en nuestro estudio, no encontramos una asociación significativa, hallándonos ante

un resultado diferente al de los trabajos de otros autores, como el estudio de Ramírez y Milán en mujeres con bajos ingresos (56).

En definitiva, los resultados obtenidos tienen ciertas implicaciones importantes en cuestiones de salud pública. Por un lado, el maltrato infantil puede considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades a lo largo de la vida. Con el fin de comprender los mecanismos que originan esta cadena de riesgos, la investigación futura debería explorar las consecuencias, tanto biológicas como cognitivas, del maltrato infantil, antes de que éste dé lugar al desarrollo de otros trastornos. Por otra parte, también parece interesante caracterizar la interacción, entre los genes y el ambiente, que subyace a los efectos del maltrato infantil frente a la depresión y la obesidad. Actualmente, el maltrato infantil puede conceptualizarse como un factor de riesgo ambiental para un curso pobre en enfermedades como la depresión y la obesidad, así como moderador del resultado de su tratamiento (75). Además, estudios futuros deberían examinar la naturaleza prospectiva de las asociaciones entre los factores moderadores sobre los que se ha hipotetizado en este trabajo: insatisfacción corporal, atracones, estilo de vida sedentario, violencia infringida por la pareja, abuso interpersonal adulto, burlas sobre el peso, estigmatización, etc.

Por otro lado, el abordaje del historial de maltrato infantil de pacientes con obesidad y depresión es fundamental para potenciar el éxito de los tratamientos de estas enfermedades y disminuir el riesgo de recaída, pues el maltrato, como hemos visto, puede estar involucrado en otras conductas de riesgo para la salud de quienes lo han padecido. Este análisis del historial de maltrato infantil siempre deberá ser evaluado de manera solidaria y sin prejuicios, enfatizando en la importancia de comprender la relación entre el maltrato, los trastornos mentales y las conductas alimentarias. En caso de que el paciente no pueda soportar este análisis, o presente conductas perjudiciales en consecuencia, se recomienda hacer referencia a un terapeuta de salud mental con experiencia en abuso infantil.

Finalmente, las intervenciones dirigidas a reducir el maltrato infantil podrían ayudar a prevenir la comorbilidad de éste con otras enfermedades como la depresión y la obesidad, así como a reducir el coste económico y la carga de salud pública que estos trastornos conllevan tanto para el individuo como para la sociedad. Por tanto, del mismo modo que las intervenciones educativas infantiles

tienen mayor rendimiento que las que se realizan en edades posteriores, la prevención y las intervenciones terapéuticas tempranas pueden ser más efectivas y rentables para prevenir un curso longitudinal desfavorable de la depresión y la obesidad.

LIMITACIONES

Los resultados obtenidos en nuestro estudio han de ser evaluados en el contexto de algunas potenciales limitaciones. Una de ellas es el tamaño de la muestra de casos con depresión, el cuál es relativamente pequeño. Otro factor que constituye una limitación es que las medidas de altura y peso empleadas para calcular el IMC fueron autoinformadas, es decir, no se midieron directamente la altura y el peso de los participantes del estudio, sino que eran ellos mismos quienes aportaban dichos datos. Finalmente, los datos de los que disponíamos no nos permitieron realizar estudios adicionales para, por ejemplo, identificar otros potenciales cofactores. Dada la naturaleza positiva de los hallazgos, las investigaciones futuras deberían analizar estas asociaciones empleando medidas más ampliadas y exhaustivas.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio coinciden con los de investigaciones anteriores y proporcionan una evidencia adicional a la asociación entre depresión y obesidad, y maltrato infantil (abuso físico, psicológico y sexual) en una muestra representativa de la población general andaluza. Además, obtuvimos una interacción entre el maltrato infantil físico y psicológico, la obesidad y la depresión. Este hallazgo sugiere que haber sufrido maltrato físico o psicológico en la infancia modifica el efecto de la obesidad en la depresión. Estos datos pueden ser importantes para conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de estas dos enfermedades y nos impulsarán a promover la detección precoz de situaciones adversas en la infancia con el fin de optimizar el tratamiento e incluso prevenir estas enfermedades tan prevalentes en nuestra sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Depression. (n.d.). Retrieved April 27, 2020, from https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1

2. En España 2,4 millones de personas sufren depresión, el 5,2 % de la población | Sociedad | Agencia EFE. (n.d.). Retrieved October 26, 2020, from https://www.efe.com/efe/espana/sociedad/en-espana-2-4-millones-de-personas-sufren-depresion-el-5-la-poblacion/10004-3188014

3. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto - GuíaSalud. (n.d.). Retrieved October 26, 2020, from https://portal.guiasalud.es/gpc/depresion-adulto/

4. Gabilondo, A., Rojas-Farreras, S., Vilagut, G., Haro, J. M., Fernández, A., Pinto-Meza, A., & Alonso, J. (2010). Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: Results from the ESEMeD-Spain project. Journal of Affective Disorders, 120(1–3), 76–85. https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.016

5. (UK), N. C. C. for M. H. (2010). Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem. Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management. British Psychological Society.

6. Campaña 1decada4. (n.d.). Retrieved October 28, 2020, from https://www.1decada4.es/course/view.php?id=44

7. Obesidad y sobrepeso. (n.d.). Retrieved October 26, 2020, from https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

8. Gustafson, T. B., & Sarwer, D. B. (2004, August 1). Childhood sexual abuse and obesity. Obesity Reviews. John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00145.x

9. Yang, J., Bakshi, A., Zhu, Z., Hemani, G., Vinkhuyzen, A. A. E., Lee, S. H., … Visscher, P. M. (2015). Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index. Nature Genetics, 47(10), 1114–1120. https://doi.org/10.1038/ng.3390

10. Hill, J. O., & Peters, J. C. (1998). Environmental contributions to the obesity epidemic. Science, 280(5368), 1371–4. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.280.5368.1371

11. Farmer, A., Korszun, A., Owen, M. J., Craddock, N., Jones, L., Jones, I., … McGuffin, P. (2008). Medical disorders in people with recurrent depression. British Journal of Psychiatry, 192, 351–355. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.038380

12. Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. Lancet, 370(9590), 851–858. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61415-9

13. Rivera, M., Cohen-Woods, S., Kapur, K., Breen, G., Ng, M. Y., Butler, A. W., … McGuffin, P. (2012). Depressive disorder moderates the effect of the FTO gene on body mass index. Molecular Psychiatry, 17(6), 604–611. https://doi.org/10.1038/mp.2011.45

14. Rivera, M., Locke, A. E., Corre, T., Czamara, D., Wolf, C., Ching-Lopez, A., … McGuffin, P. (2017, August 1). Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: Meta-analysis of 13701 individuals. British Journal of Psychiatry. Royal College of Psychiatrists. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.183475

15. de Wit, L., Luppino, F., van Straten, A., Penninx, B., Zitman, F., & Cuijpers, P. (2010). Depression and obesity: A meta-analysis of community-based studies. Psychiatry Research, 178(2), 230–235. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.04.015

16. Jung, S. J., Woo, H. T., Cho, S., Park, K., Jeong, S., Lee, Y. J., … Shin, A. (2017, July 1). Association between body size, weight change and depression: Systematic review and meta-analysis. British Journal of Psychiatry. Royal College of Psychiatrists. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.186726

17. Quek, Y. H., Tam, W. W. S., Zhang, M. W. B., & Ho, R. C. M. (2017, July 1). Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis. Obesity Reviews. Blackwell Publishing Ltd. https://doi.org/10.1111/obr.12535

18. Abou Abbas, L., Salameh, P., Nasser, W., Nasser, Z., & Godin, I. (2015). Obesity and symptoms of depression among adults in selected countries of the Middle East: a systematic review and meta-analysis. Clinical obesity, 5(1), 2–11. https://doi.org/10.1111/cob.12082

19. Xu, Q., Anderson, D., & Lurie-Beck, J. (2011, October). The relationship between abdominal obesity and depression in the general population: A systematic review and meta-analysis. Obesity Research and Clinical Practice. Obes Res Clin Pract. https://doi.org/10.1016/j.orcp.2011.04.007

20. Pereira-Miranda, E., Costa, P. R. F., Queiroz, V. A. O., Pereira-Santos, M., & Santana, M. L. P. (2017, April 3). Overweight and Obesity Associated with Higher Depression Prevalence in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American College of Nutrition. Routledge. https://doi.org/10.1080/07315724.2016.1261053

21. Luppino, F. S., De Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2010, March 1). Overweight, obesity, and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Archives of General Psychiatry. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2

22. Mannan, M., Mamun, A., Doi, S., & Clavarino, A. (2016, June 1). Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. Asian Journal of Psychiatry. Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.12.008

23. Mannan, M., Mamun, A., Doi, S., & Clavarino, A. (2016). Prospective associations between depression and obesity for adolescent males and females - A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. PLoS ONE, 11(6), e0157240. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157240

24. Blaine, B. (2008). Does depression cause obesity?: A meta-analysis of longitudinal studies of depression and weight control. Journal of Health Psychology, 13(8), 1190–1197. https://doi.org/10.1177/1359105308095977

25. Milaneschi, Y., Simmons, W. K., van Rossum, E. F. C., & Penninx, B. W. (2019, January 1). Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. Molecular Psychiatry.

Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0017-5

26. Walker, B. R. (2001). Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obesity: cause or consequence? Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society, 11 Suppl A, S91-5.

27. Holsboer, F. (2000). The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. Neuropsychopharmacology, 23(5), 477–501. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00159-7

28. Afari, N., Noonan, C., Goldberg, J., Roy-Byrne, P., Schur, E., Golnari, G., & Buchwald, D. (2010). Depression and obesity: Do shared genes explain the relationship? Depression and Anxiety, 27(9), 799–806. https://doi.org/10.1002/da.20704

29. Penninx, B. W. J. H., Milaneschi, Y., Lamers, F., & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: Biological mechanisms and the role of depression symptom profile. BMC Medicine, 11(1), 1–14. https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-129

30. Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, Obesity, and Depression. Archives of General Psychiatry, 67(3), 220. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2

31. Carpenter, K. M., Hasin, D. S., Allison, D. B., & Faith, M. S. (2000). Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: Results from a general population study. American Journal of Public Health, 90(2), 251–257. https://doi.org/10.2105/AJPH.90.2.251

32. J. Askari, A. Hassanbeigi, H.M. Khosravi, M. Malek, D. Hassanbeigi, Z. Pourmovahed, M. A., Askari, J., Hassanbeigi, A., Khosravi, H. M., Malek, M., Hassanbeigi, D., … Alagheband, M. (2013). The Relationship Between Obesity and Depression. Procedia - Social and Behavioral Sciences, 84, 796–800.

33. Stunkard, A. J., Faith, M. S., & Allison, K. C. (2003, August 1). Depression and obesity. Biological Psychiatry. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00608-5

34. Schweinfurth, N., Walter, M., Borgwardt, S., & Lang, U. E. (2016). Depression and Obesity. In Obesity (pp. 235–244). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19821-7_18

35. OMS | Maltrato de menores. (2015). WHO. World Health Organization. Retrieved October 26, 2020, from http://www.who.int/topics/child_abuse/es/

36. Maltrato infantil. (n.d.). Retrieved October 26, 2020, from https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment

37. Kwong, M. J., Bartholomew, K., Henderson, A. J. Z., & Trinke, S. J. (2003). The Intergenerational Transmission of Relationship Violence. Journal of Family Psychology, 17(3), 288–301. https://doi.org/10.1037/0893-3200.17.3.288

38. Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2005). Hypercortisolemia and depression. Psychosomatic Medicine. Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/01.psy.0000163456.22154.d2

39. Green, J. G., McLaughlin, K. A., Berglund, P. A., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Kessler, R. C. (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: Associations with first onset of DSM-IV disorders. Archives of General Psychiatry, 67(2), 113–123. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.186

40. Kessler, R. C., Davis, C. G., & Kendler, K. S. (1997). Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. Psychological Medicine, 27(5), 1101–1119. https://doi.org/10.1017/S0033291797005588

41. Widom, C. S., DuMont, K., & Czaja, S. J. (2007). A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. Archives of General Psychiatry, 64(1), 49–56. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.49

42. MacMillan, H. L., Fleming, J. E., Streiner, D. L., Lin, E., Boyle, M. H., Jamieson, E., … Beardslee, W. R. (2001). Childhood Abuse and Lifetime Psychopathology in a Community Sample. American Journal of Psychiatry, 158(11), 1878–1883. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1878

43. Rohde, P., Ichikawa, L., Simon, G. E., Ludman, E. J., Linde, J. A., Jeffery, R. W., & Operskalski, B. H. (2008). Associations of child sexual and physical abuse with obesity and depression in middle-aged women. Child Abuse and Neglect, 32(9), 878–887. https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2007.11.004

44. Salwen, J. K., Hymowitz, G. F., Vivian, D., & O'Leary, K. D. (2014). Childhood abuse, adult interpersonal abuse, and depression in individuals with extreme obesity. Child Abuse and Neglect, 38(3), 425–433. https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2013.12.005

45. D'Argenio, A., Mazzi, C., Pecchioli, L., Di Lorenzo, G., Siracusano, A., & Troisi, A. (2009). Early trauma and adult obesity: Is psychological dysfunction the mediating mechanism? Physiology and Behavior, 98(5), 543–546. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.08.010

46. Bouret, S. G., Draper, S. J., & Simerly, R. B. (2004). Trophic Action of Leptin on Hypothalamic Neurons That Regulate Feeding. Science, 304(5667), 108–110. https://doi.org/10.1126/science.1095004

47. Mainardi, M., Scabia, G., Vottari, T., Santini, F., Pinchera, A., Maffei, L., … Maffei, M. (2010). A sensitive period for environmental regulation of eating behavior and leptin sensitivity. Proceedings of the National Academy of Sciences, 107(38), 16673–16678. https://doi.org/10.1073/pnas.0911832107

48. Remmers, F., & Delemarre-van de Waal, H. A. (2011). Developmental Programming of Energy Balance and Its Hypothalamic Regulation. Endocrine Reviews, 32(2), 272–311. https://doi.org/10.1210/er.2009-0028

49. Dietz, W. H. Critical periods in childhood for the development of obesity (1994). American Society for Nutrition. https://doi.org/10.1093/ajcn/59.5.955

50. Gilman, R., Meyers, J., & Perez, L. (2004). Structured extracurricular activities among adolescents: Findings and implications for school psychologists. Psychology in the Schools, 41(1), 31–41. https://doi.org/10.1002/pits.10136

51. Neumark-Sztainer, D., Falkner, N., Story, M., Perry, C., Hannan, P. J., & Mulert, S. (2002). Weight-teasing among adolescents: Correlations with weight status and disordered eating behaviors. International Journal of Obesity, 26(1), 123–131. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801853

52. Friedman, K. E., Reichmann, S. K., Costanzo, P. R., Zelli, A., Ashmore, J. A., & Musante, G. J. (2005). Weight stigmatization and ideological. Beliefs: Relation to psychological functioning in obese adults. Obesity Research, 13(5), 907–916. https://doi.org/10.1038/oby.2005.105

53. Katon, W. J. (2003, August 1). Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. Biological Psychiatry. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00273-7

54. Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., … Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The adverse childhood experiences (ACE) study. American Journal of Preventive Medicine, 14(4), 245–258. https://doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8

55. GREEN, A. H. (1993). Child Sexual Abuse: Immediate and Long-Term Effects and Intervention. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 32(5), 890–902. https://doi.org/10.1097/00004583-199309000-00002

56. Ramirez, J. C., & Milan, S. (2016). Childhood Sexual Abuse Moderates the Relationship Between Obesity and Mental Health in Low-Income Women. Child Maltreatment, 21(1), 85–89. https://doi.org/10.1177/1077559515611246

57. McAlpine, S. J., & Shanks, A. (2009). Self-concept and attributions about other women in women with a history of childhood sexual abuse. Clinical Psychology & Psychotherapy, 17(3), n/a-n/a. https://doi.org/10.1002/cpp.671

58. Wenninger, K., & Heiman, J. R. (1998). Relating body image to psychological and sexual functioning in child sexual abuse survivors. Journal of Traumatic Stress, 11(3), 543–562. https://doi.org/10.1023/A:1024408830159

59. Hulme, P. A. (2011, December 9). Childhood sexual abuse, HPA axis regulation, and mental health: An integrative review. Western Journal of Nursing Research. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA. https://doi.org/10.1177/0193945910388949

60. Sominsky, L., & Spencer, S. J. (2014). Eating behavior and stress: A pathway to obesity. Frontiers in Psychology. Frontiers Research Foundation. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00434

61. Jackson, T. D., Grilo, C. M., & Masheb, R. M. (2000). Teasing history, onset of obesity, current eating disorder psychopathology, body dissatisfaction, and psychological functioning in binge eating disorder. Obesity Research, 8(6), 451–458. https://doi.org/10.1038/oby.2000.56

62. Grilo, C. M., Masheb, R. M., Brody, M., Toth, C., Burke-Martindale, C. H., & Rothschild, B. S. (2005). Childhood maltreatment in extremely obese male and female bariatric surgery candidates. Obesity Research, 13(1), 123–130. https://doi.org/10.1038/oby.2005.16

63. Ford, E., Clark, C., & Stansfeld, S. A. (2011). The influence of childhood adversity on social relations and mental health at mid-life. Journal of Affective Disorders, 133(1–2), 320–327.

64. Korkeila, K., Korkeila, J., Vahtera, J., Kivimäki, M., Kivelä, S.-L., Sillanmäki, L., & Koskenvuo, M. (2005). Childhood adversities, adult risk factors and depressiveness. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 40(9), 700–706. https://doi.org/10.1007/s00127-005-0969-x

65. O'Neill, A., Beck, K., Chae, D., Dyer, T., He, X., & Lee, S. (2018). The pathway from childhood

maltreatment to adulthood obesity: The role of mediation by adolescent depressive symptoms and BMI. Journal of Adolescence, 67, 22–30.

66. Cervilla, J. A., Ruiz, I., Rodríguez-Barranco, M., Rivera, M., Ibáñez-Casas, I., Molina, E., … Gutiérrez, B. (2016). Protocolo y metodología del estudio epidemiológico de la salud mental en Andalucía: PISMA-ep. Revista de Psiquiatría y Salud Mental, 9(4), 185–194. https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.11.004

67. Cervilla, J. A., Gutiérrez, B., Rodríguez-Barranco, M., Ibanez-Casas, I., Pérez-García, M., Valmisa, E., … Ruiz-Pérez, I. (2018). A Cross-Sectional Study on the Prevalence and Risk Correlates of Mental Disorders. The Journal of Nervous and Mental Disease, 206(9), 1. https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000873

68. Sheehan, D. V, Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., … Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. The Journal of clinical psychiatry, 59 Suppl 2, 22-33;quiz 34-57.

69. Bogduk, N. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. In Encyclopedia of Pain (pp. 979–982). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4_1094

70. DiSantostefano, J. (2009). International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10). Journal for Nurse Practitioners, 5(1), 56–57. https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2008.09.020

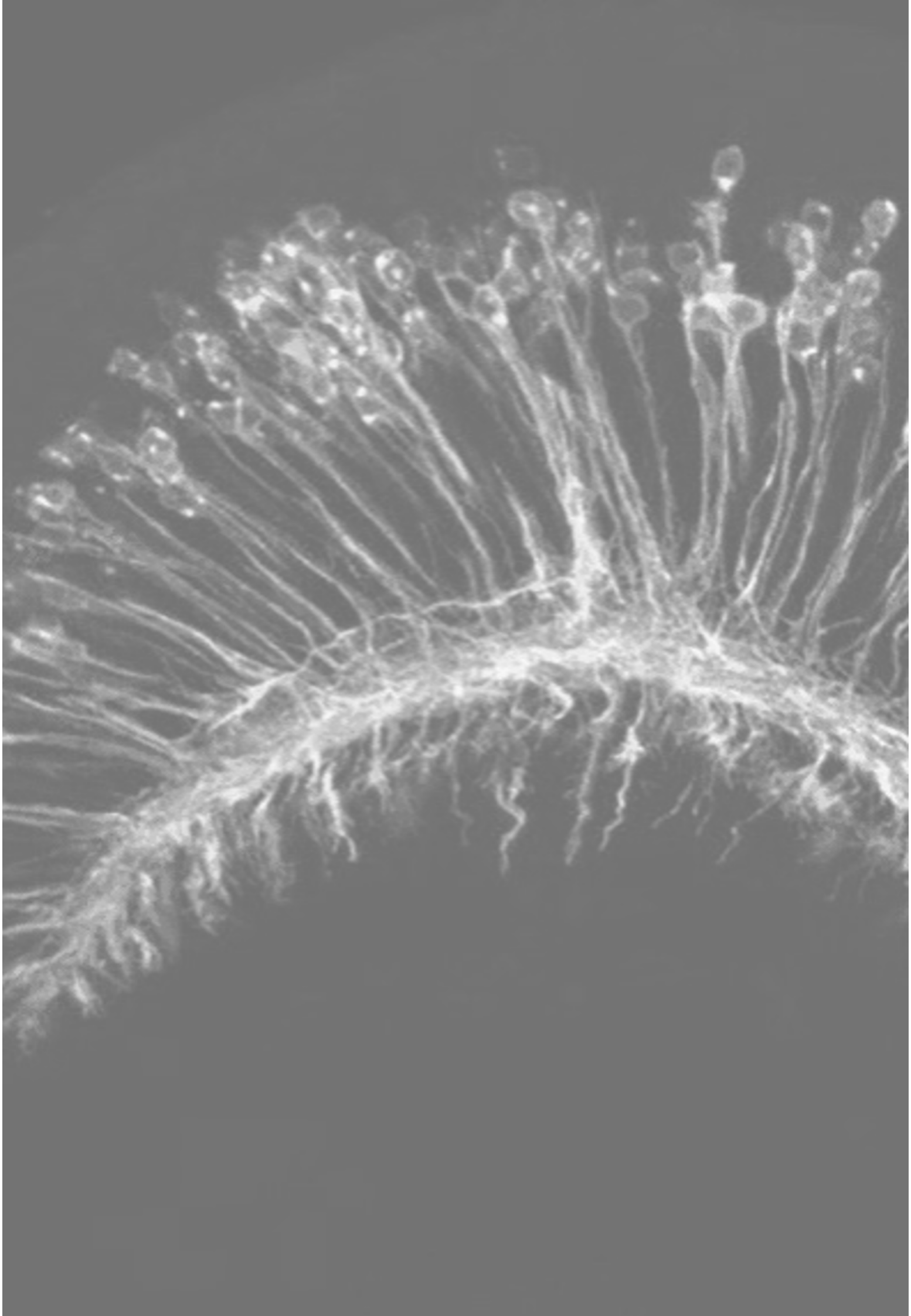
71. Fink, L. A., Bernstein, D., Handelsman, L., Foote, J., & Lovejoy, M. (1995). Initial reliability and validity of the childhood trauma interview: a new multidimensional measure of childhood interpersonal trauma. American Journal of Psychiatry, 152(9), 1329–1335. https://doi.org/10.1176/ajp.152.9.1329

72. Nanni, V., Uher, R., & Danese, A. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: A meta-analysis. American Journal of Psychiatry, 169(2), 141–151. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020335

73. Danese, A., & Tan, M. (2014). Childhood maltreatment and obesity: Systematic review and meta-analysis. Molecular Psychiatry, 19(5), 544–554. https://doi.org/10.1038/mp.2013.54

74. Sacks, R. M., Takemoto, E., Andrea, S., Dieckmann, N. F., Bauer, K. W., & Boone-Heinonen, J. (2017). Childhood Maltreatment and BMI Trajectory: The Mediating Role of Depression. American Journal of Preventive Medicine, 53(5), 625–633. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.07.007

75. Kraemer, H. C., Stice, E., Kazdin, A., Offord, D., & Kupfer, D. (2001). How Do Risk Factors Work Together? Mediators, Moderators, and Independent, Overlapping, and Proxy Risk Factors. American Journal of Psychiatry, 158(6), 848–856. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.848



Capítulo 11

Aprendizaje gustativo mediado por representaciones mentales como modelo animal traslacional en anorexia nerviosa: un estudio piloto.

Valero M, Gallo M, Garcia-Burgos D.

RESUMEN

La anorexia nerviosa es un trastorno caracterizado por un alto nivel de restricción dietética, especialmente de alimentos ricos en azúcares y grasas. En el desarrollo y mantenimiento de patrones alimentarios restrictivos, las cogniciones disfuncionales parecen jugar un papel importante. Sin embargo, hasta la fecha, ningún modelo animal ha abordado experimentalmente cómo nuestros pensamientos promueven disminuciones en la apetencia por la comida. En este sentido, el presente trabajo exploró los cambios en aceptación y preferencia por soluciones azucaradas motivados por representaciones mentales desagradables en ratas (N=8). Para ello, se utilizó azúcar en un paradigma de condicionamiento de segundo orden. En el grupo experimental se emparejó una solución azucarada con una caja experimental que previamente había sido asociada a las consecuencias aversivas de la rotación corporal. En el grupo control se matuvo la relación entre la solución azucarada y las cajas experimentales, pero sin la experiencia previa de rotación. Los resultados mostraron menor preferencia por azúcar en el grupo experimental. Aunque las pruebas no arrojaron resultados significativos, el tamaño del efecto fue grande ($\eta 2 = 0.5$) indicando que la falta de significación estadística pudo deberse al reducido tamaño muestral de este estudio piloto. Estos datos permiten proponer un papel modulador de las cogniciones desagradables en la expresión de preferencias gustativas por substancia dulces, aunque esta hipótesis está pendiente de verificar con muestras más numerosas. Finalmente, el potencial valor traslacional de este procedimiento para futuros modelos animales de anorexia nerviosa es discutido.

Palabras clave: Anorexia nerviosa; Condicionamiento de segundo orden; Modelo traslacional; Preferencia por azúcar; Representaciones mentales.

INTRODUCCIÓN

En el ámbito de los trastornos alimentarios, la anorexia nerviosa (AN) es un trastorno con una alta morbilidad y mortalidad. Está caracterizado por restricción dietética (especialmente de alimentos ricos en azúcares y grasas), pérdida de peso corporal y miedo intenso a ganar peso, así como alteraciones sobre la percepción que los pacientes tienen sobre su propio peso o constitución [1]. Se trata de un trastorno fuertemente influido por sesgos cognitivos, entre los que destacan las creencias irracionales y poco saludables relacionadas con la comida, la dieta y el peso corporal [2]. Son trastornos más comunes en la adolescencia y la edad adulta joven; con una prevalencia (y rango) a lo largo de la vida de 1,4% (0,1–3,6%) para las mujeres y del 0,2% (0–0,3%) para los hombres [3, 4]. Desafortunadamente, a pesar de las múltiples caracterizaciones de la AN y la abundancia de modelos teóricos para entender su desarrollo y mantenimiento, sólo una minoría ha progresado para fundamentar intervenciones clínicas validadas [5]. Todo ello, pone de relieve la necesidad de acelerar y potenciar nuevos marcos de investigación, con la capacidad de generar cambios significativos en la calidad de vida de estos pacientes.

La psicopatología experimental traslacional proporciona uno de estos marcos así como nuevas hojas de ruta para la investigación en AN [6, 7]. La idea central es inducir experimentalmente condiciones en sujetos sin patología previa diseñadas para investigar la etiología y características de los trastornos del comportamiento. De este modo, aquellos procesos que potencialmente pueden tener un papel causal son reproducidos directamente (en formas leves por motivos éticos pero prototípicas) en contextos de laboratorio altamente controlados y estandarizados [8]; y sus efectos analizados en términos psicobiológicos. A partir de estos modelos de investigación básica, los hallazgos obtenidos en animales son entonces verificados y validados en seres humanos, a través de estudios preclínicos con muestras sanas y análogas. Finalmente, en el otro extremo del continuo traslacional, encontramos la investigación aplicada en pacientes, incluyendo los ensayos clínicos controlados aleatorios para evaluar la eficacia y efectividad clínica de terapias conductuales y farmacológicas derivadas de los hallazgos de laboratorio.

En AN, el desarrollo de un único modelo animal apropiado parece ser algo difícil dada la complejidad de su etiología. En ratas, el más comúnmente utilizado es el modelo basado en la actividad en el que, por lo general, los animales tienen acceso reducido (sólo horas al día) a los alimentos y un acceso continuo a una rueda. Como consecuencia, los roedores presentan una pérdida rápida de peso en cuestión de días (cerca del 25% de su peso inicial), con hiperactividad física, hipotermia, alteración del ciclo estral y aumentos en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. De los modelos animales biológicos, uno que es de particular interés es el modelo genético anx/anx, caracterizado por reducción en la ingesta de alimentos y muerte prematura de 3 a 5 semanas después del nacimiento, con alteraciones en los sistemas locomotor y de recompensa (para más detalles sobre modelos animales de AN, ver [9-11]). Los datos derivados de estos modelos han contribuido a una mejor comprensión de los mecanismos de hambre y saciedad, los patrones de actividad física excesiva y el papel de hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores durante un estado de bajo peso. Sin embargo, hasta la fecha, no existe ningún modelo animal que conecte los mecanismos cognitivos y la restricción patológica de alimentos que deriva en malnutrición severa y desnutrición.

Los paradigmas de aprendizaje mediado por representaciones mentales, tradicionalmente utilizados en investigación animal, ofrecen una oportunidad innovadora para el estudio de estos mecanismos cognitivos. El término aprendizaje mediado hace referencia a situaciones en las que dos estímulos que nunca se han experimentado conjuntamente adquieren una relación a través de la mediación de un tercer estímulo. De forma breve, en un experimento de condicionamiento típico de aprendizaje de relaciones entre estímulos, se emparejan dos eventos, independientemente del comportamiento del sujeto. El experimentador selecciona un estímulo incondicionado (EI, que tiene relevancia biológica para el animal y provoca una respuesta innata medible) y otro estímulo inicialmente neutro que va a ser condicionado (EC). Como resultado de los emparejamientos EC-EI, el EC llega a adquirir la respuesta condicionada (CR). Por el contrario, en el caso de aprendizajes mediados (ver Tabla 1) se evidencia que un EC2 adquiere la RC no a través de su emparejamiento directo con el EI, sino de forma indirecta a través de su emparejamiento con otro EC1. Éste es el caso del condicionamiento de segundo orden, donde los sujetos experimentan dos situaciones diferentes: a modo de

ejemplo, primero un tono (EC1) se empareja con una descarga eléctrica (EI), y luego una luz (EC2) se empareja con ese tono. Como resultado, la luz adquiere la capacidad de generar una RC de miedo, aunque nunca se haya presentado conjuntamente con la descarga eléctrica. Para explicar la adquisición de esta respuesta de miedo, se asume que los emparejamientos EC1-EI y EC2-EC1 conducen a la formación de dos asociaciones en la memoria, de modo que la presentación de la luz activa la representación mental del tono; y a su vez esta representación activada del tono activa la representación de la descarga eléctrica generando por tanto la respuesta de miedo.

Centrados en la ingesta de comida, existen demostraciones empíricas de la eficacia de estos paradigmas para reducir preferencias y generar aversiones gustativas en ratas [p. ej., 12, 13]. Así, se ha observado la adquisición de reacciones aversivas a un sabor (actuando como EC2) por medio de su asociación con otras claves (p.ej., olores, contextos físicos; actuando como EC1) previamente emparejadas con inyecciones de cloruro de litio (LiCl) que producen malestar gástrico (actuando como EI). A pesar de la utilización de comida, estos trabajos en aprendizaje animal mediado nunca han tenido como un objetivo explícito el estudio de la conducta alimentaria. Más bien, han estado enfocados a esclarecer cuestiones básicas en Psicología; específicamente, sobre las características y funciones de las representaciones de eventos en procesos de aprendizaje. Por tanto, su aplicación potencial como modelo traslacional animal para el estudio de los procesos cognitivos disfuncionales que median cambios en los patrones alimentarios continúa completamente inexplorado hasta el momento.

Tabla 3. Ejemplos de diseños experimentales de aprendizaje mediado por representaciones mentales

Paradigma experimental	**Fase 1**	**Fase 2**	**Prueba**
Condicionamiento de segundo orden	$EC_1 \Longrightarrow EI$	$EC_2 \Longrightarrow EC_1$	$¿EC_2?$
Aversión mediada	$EC_1 \Longrightarrow EC_2$	$EC_1 \Longrightarrow EI$	$¿EC_2?$
Precondicionamiento sensorial	$EC_2 \Longrightarrow EC_1$	$EC_1 \Longrightarrow EI$	$¿EC_2?$

Nótese que el estímulo evaluado en la prueba (EC_2) nunca se presenta directamente con el estímulo incondicionado (EI; que biológicamente produce una respuesta), sino por medio de otro estímulo condicionado (EC_1) que sí ha sido empareja directamente con el EI.

En el marco de los trastornos alimentarios, una de las ventajas de la aplicación de paradigmas de aprendizaje mediado es que pueden recrear el impacto perjudicial de cogniciones disfuncionales en la ingesta de alimentos. Por ejemplo, pueden explicar cómo los pacientes aprenden respuestas de ansiedad, asco y evitación ante el sabor dulce de una comida novedosa (EC_2) sin que exista una experiencia directa con eventos desagradables, sino a partir de la activación de otras representaciones en la memoria que anticipan los alimentos dulces como son las calorías (EC_1), las cuales a su vez sí están vinculadas a consecuencias desagradables como engordar (EI). Así, el presente experimento piloto tuvo como objetivo investigar si un paradigma de aprendizaje mediado, como el condicionamiento de segundo orden, es capaz de reducir la ingesta y la elección de soluciones azucaradas usando cinetosis por rotación corporal como EI y claves contextuales como EC_1. Aunque tradicionalmente se ha utilizado el LiCl como EI en aprendizajes mediados [p.ej., 12, 13], la elección de la rotación corporal tuvo como finalidad hacer comparables datos experimentales obtenidos de ratas y seres humanos; evitando los problemas éticos del uso de sustancias eméticas en estos últimos. Por otro lado, se eligió que una clave contextual como la caja experimental actuara como EC_1 para la activación del malestar en un intento de simular el papel de las claves contextuales calóricas a la hora de desencadenar el malestar descrito en pacientes. En cuanto a predicciones, si el procedimiento de condicionamiento de segundo orden es capaz de activar la cadena de asociaciones entre representaciones mentales del tipo sabor dulce $\Longrightarrow$ contexto físico $\Longrightarrow$ malestar por cinetosis (es decir, $EC_2 \Longrightarrow EC_1 \Longrightarrow EI$), entonces debería observarse una disminución en consumo y selección del sabor dulce durante las pruebas de aceptación y preferencia frente al grupo control que ha recibido emparejamientos entre el sabor dulce y la caja experimental sin rotación corporal.

MATERIALES Y MÉTODOS

- **SUJETOS Y SOLUCIONES.**

Ocho ratas Wistar macho de al menos 90 días de edad al inicio del experimento fueron alojadas en jaulas individuales y mantenidas con un horario de 12 horas de luz / 12 horas de oscuridad. Las ratas tuvieron acceso continuado a comida (Universal diet, SAFE® Complete Care Competence; France) durante todo el experimento. En cuanto al agua, sólo tuvieron 60 minutos de acceso diario: 30 minutos tras la sesión experimental y de nuevo 30 minutos 5 horas después. Antes del inicio del experimento, los animales se dividieron en dos grupos equiparados en peso corporal y consumo de agua promedio. Las sesiones experimentales se llevaron a cabo durante el ciclo de luz aproximadamente a las 09:30 am. Aparte de agua, los animales tuvieron exposición a soluciones de sacarosa con una concentración de 10% (peso/volumen), administradas en tubos de plástico de 50 ml con un tapón de goma provisto de una boquilla de acero inoxidable. Se prepararon soluciones frescas diariamente con agua del grifo y se administraron a temperatura ambiente. El consumo se estimó pesando los tubos antes y después de la presentación de las soluciones.

- **PROCEDIMIENTO.**

Después de un periodo de acomodación al acceso restringido al agua de cinco días (días 1-5), se realizó la fase de condicionamiento de primer orden durante cuatro días (días 6-9). Para ello, la mitad de los animales asignados a la condición experimental recibieron 30 minutos de rotación corporal a una velocidad de rotación de 70-90 r.p.m. en las cajas experimentales (cámara de plexiglás; ver Figura 1) con el fin de establecer una relación entre estas cajas y la cinetosis ($EC_1 \Longrightarrow EI$). Al mismo tiempo, los animales control realizaron una rotación simulada. Para ello, fueron situados también en cajas experimentales pero sobre un plato adyacente no giratorio, de modo que estos animales pudieran experimentar el mismo ruido y vibraciones del sistema de rotación pero no la rotación en sí. Después de los 30 minutos, todos los animales fueron devueltos a sus cajas hogar. En los días siguientes, tuvo lugar el condicionamiento de segundo orden (días 10-14), en los

cuales ambos grupos recibieron diariamente 20 ml de la solución de sacarosa en las cajas experimentales ($EC_2 \Longrightarrow EC_1$) sobre la plataforma de rotación pero sin movimiento durante 30 minutos. Finalmente, se realizó una prueba de aceptación de una sola botella (día 15) y una prueba de preferencia de dos botellas (día 16), en ambos casos con 15 minutos de acceso a 20 ml de la solución de sacarosa (y 20 ml de agua en el caso de la prueba de preferencia). Las pruebas se realizaron en una sala y en una caja diferente a las utilizadas durante los ensayos de condicionamiento para eliminar posibles efectos del contexto. Durante la prueba de preferencia, la posición (es decir, izquierda y derecha) de la solución de sacarosa se contrabalanceó dentro de cada grupo. La evaluación de la efectividad de la rotación corporal para elicitar cinetosis se realizó a través de respuestas defectivas [14]. Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por el comité de ética de la Universidad de Granada (ref. nº 3000-CEEA-OH-2018) y la Junta de Andalucía (ref. nº 02/07/2019/108).

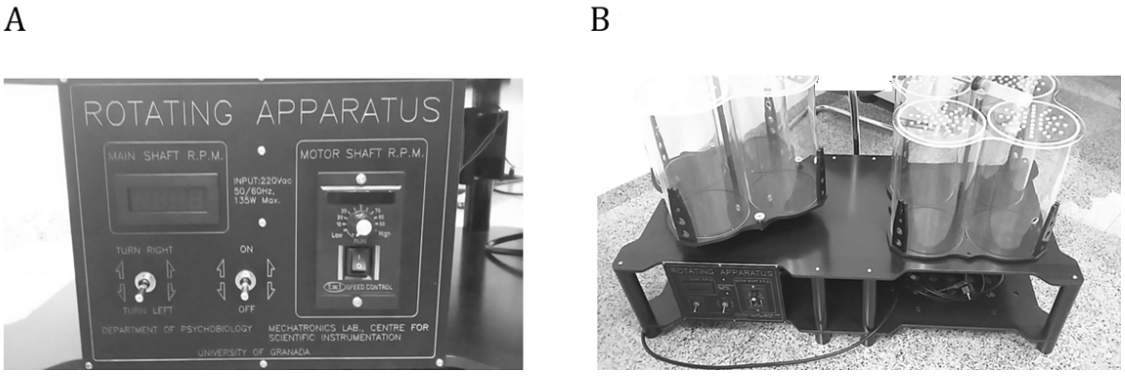


Figura 1. Aparato de rotación. A) Panel de control. B) Vista de las cajas experimentales. Las cajas de la izquierda descansan sobre la plataforma que rota impulsada por un motor, mientras que las cajas de la derecha constituye la condición de rotación simulada, en la cual los animales no reciben rotación pero sí se exponen a los mismos ruidos y vibraciones.

- **ANÁLISIS DE DATOS.**

Para la comparación de la respuesta de defecación, consumo (gramos) y tasa de preferencia (calculada como: consumo de sacarosa / [consumo de sacarosa + consumo de agua]) entre grupos se realizó un análisis de varianza (ANOVA) mixto así como las pruebas no paramétricas de la U de Mann-Whitney con dos factores, siendo Grupo la variable intersujeto y Día como la variable intrasujeto. Para la comparación de los grupos en los resultados en las pruebas de aceptación y preferencia, se añadió un análisis de varianza ANCOVA incluyendo consumo de

sacarosa total durante el condicionamiento de segundo orden como covariable. Para todos los análisis se adoptó un nivel de significación de p <.05. Se consideró eta cuadrada (η2) para el tamaño de efecto, interpretando 0.01 como poco efecto, en torno a 0.06 como efecto medio y superior a 0.14 como un efecto grande

RESULTADOS

- **EFECTIVIDAD DE LA ROTACIÓN CORPORAL DURANTE EL CONDICIONAMIENTO DE PRIMER ORDEN.**

Se encontró una interacción marginalmente significativa de Grupo x Día en las respuestas de defecación (F(7,28)=2.17, p=.06, η2 =.35). Durante la fase de condicionamiento de primer orden, el grupo experimental mostró un mayor número de bolos fecales que el grupo control durante los días 6, 7 y 8 (ps<.05) (véase Figura 2).

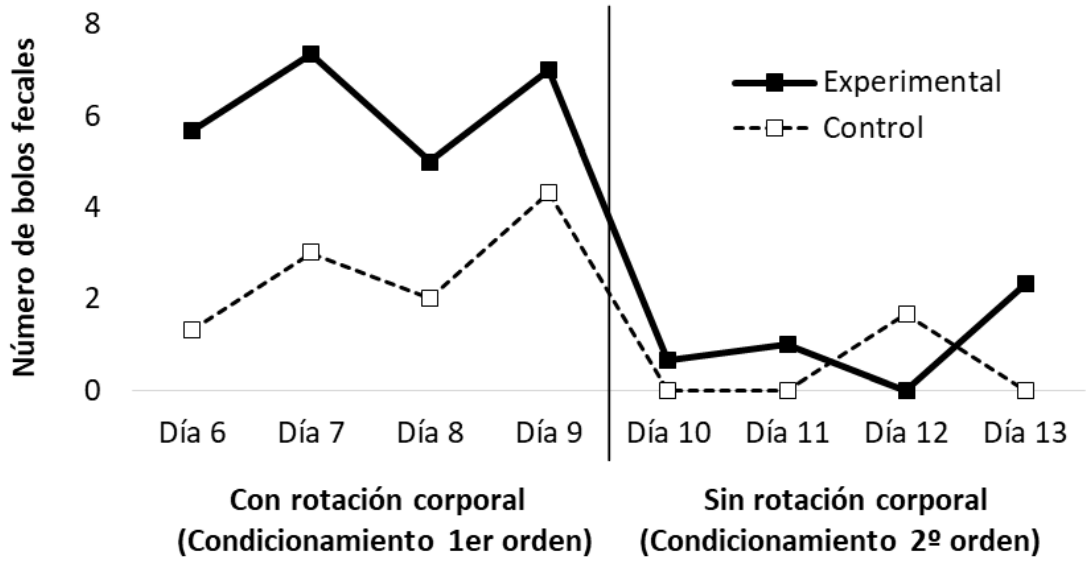


Figura 2. Respuesta de defecación durante el procedimiento de condicionamiento de primer y segundo orden, con rotación y sin rotación corporal respectivamente, en el grupo experimental (rotación real) y el control (rotación simulada) durante los días 6-9.

- **CONSUMO DE SACAROSA DURANTE EL CONDICIONAMIENTO DE SEGUNDO ORDEN.**

En la Figura 3 se muestra el consumo durante los cuatro días de condicionamiento. Sólo encontramos dos efectos significativos, el efecto principal de Día (F(3,18)=12.67, p<.001, η2 =.35) y de Grupo (F(1,6)=16.94, p<0.5, η2 =.98). En este sentido, el grupo control mostró un mayor consumo de sacarosa, así como se observó un aumento de consumo entre el primer y el cuarto día (ps<0.5).

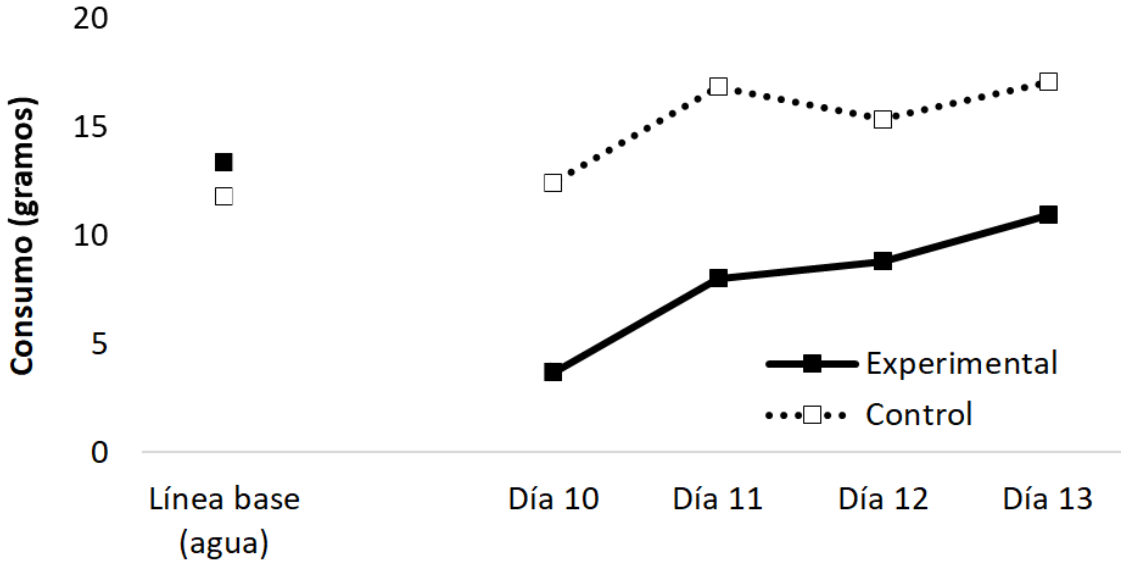


Figura 3. Consumo de agua (línea base) y de sacarosa durante el procedimiento de condicionamiento de segundo orden (días 10, 11, 12 y 13) de los grupos experimental y control.

- **CONDICIONAMIENTO MEDIADO A LA SACAROSA.**

En cuanto al test de aceptación de una sola botella, se observó un mayor consumo de sacarosa en el grupo control durante esta prueba (ver Figura 4). No obstante, esta tendencia no alcanzó la significación estadística a pesar de mostrar un tamaño del efecto grande ($U = 1.0$, $p = .127$; $\eta 2 = .48$). En cuanto al test de preferencia con dos botellas, encontramos diferencias significativas entre los dos grupos ($U = .001$, $p = .05$), siendo mayor la preferencia del grupo control por la solución de sacarosa. En ambos, el índice de preferencia estuvo significativamente por encima del valor 0.5, lo que muestra una preferencia en ambos grupos por la sacarosa (ps <.001) (ver Figura 5). Dado el mayor consumo de sacarosa en el grupo control durante el condicionamiento de segundo orden, se realizó un nuevo análisis con el consumo total durante esta fase previa como covariable para controlar el efecto que este factor pudiera tener en las pruebas de aceptación y preferencia. Los resultados, no mostraron resultaron significativos ni en aceptación ($F(1,6)=0.44$; $p=.55$; $\eta 2 =.13$) ni preferencia ($F(1,6)=3.05$; $p=,17$; $\eta 2 =.50$).

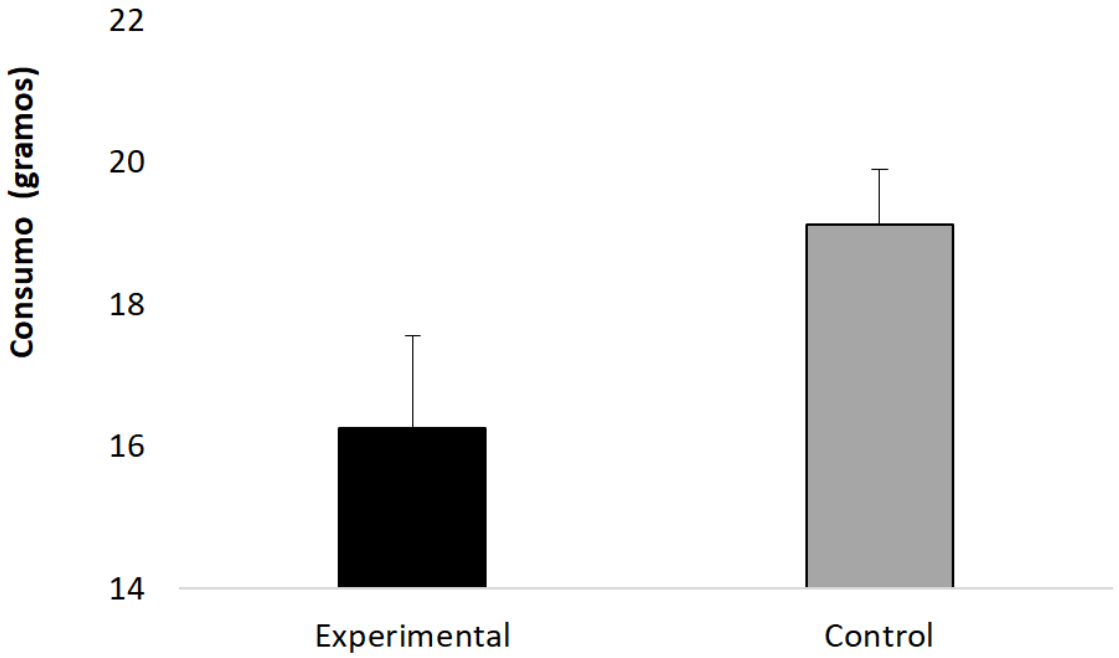


Figura 4. Consumo de sacarosa durante la prueba de aceptación con una sola botella.

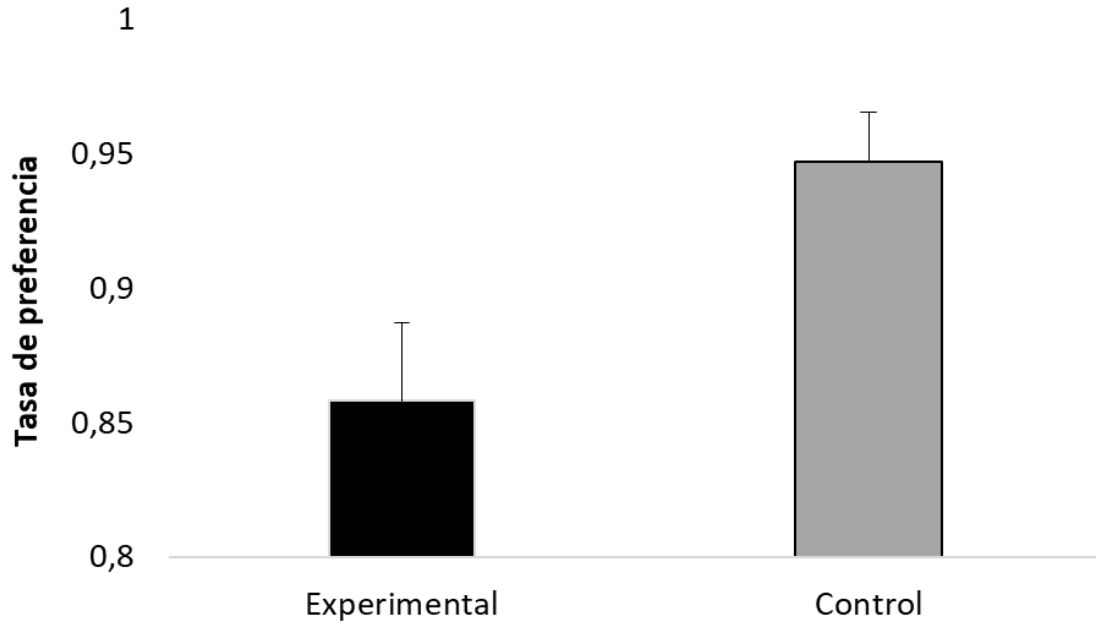


Figura 5. Elección de sacarosa frente a agua durante la prueba de preferencia con dos botellas.

DISCUSIÓN

El presente trabajo tuvo como objetivo examinar si un procedimiento de condicionamiento de segundo orden era capaz de reducir la aceptación y preferencia por soluciones azucaradas a través de la activación representaciones mentales en ratas, a través de la cadena asociativa: sabor dulce ⟹ contexto físico ⟹ malestar por cinetosis. Los datos de las pruebas mostraron una tendencia hacia una preferencia menor por el azúcar en el grupo experimental. Aunque las diferencias entre grupos no alcanzaron la significación estadística cuando se controló por consumo total previo, sí se observó un tamaño del efecto grande (≥.13). Esto sugiere, por un lado, la relevancia potencial que pueden tener las representaciones mentales en la reducción de la preferencia por la sacarosa. Por otro, señala el probable obstáculo que supuso el tamaño tan reducido de la muestra para alcanzar dicha significación. Con estos datos ($\eta 2$ =.50; alpha = .05, potencia = .80), trabajos futuros con una muestra total de sólo de 14 sujetos (n=7/grupo; cálculos proporcionados por G*Power) debería ser suficientes para mostrar reducciones significativas usando aprendizajes gustativos mediados. Si este resulta ser el caso, el procedimiento de condicionamiento de segundo orden se mostraría eficaz y suficiente para reducir la apetencia por sacarosa en ratas a pesar de que nunca tuvieron experiencia directa entre el sabor dulce y la rotación corporal.

Estos resultados preliminares son de especial interés teniendo en cuenta las observaciones clínicas que informan de restricciones alimentarias y aversiones al sabor en AN desencadenadas sólo por el conocimiento o la imaginación de imágenes desagradables sobre la comida sin la presencia de malestar físico. De hecho, se ha informado que incluso la respuesta sensorial de estos pacientes a sustancias que combinan sabores dulces y grasos puede verse modificada por las actitudes y creencias negativas con respecto al valor nutricional de los alimentos, en particular los ricos en azúcares y grasas [15]. Por otro lado, se ha señalado que las aversiones cognitivas parecen ser más frecuentes y más fuertes en AN que en individuos sanos [16], con una mayor generalización a otros alimentos y más resistentes a la extinción que las aversiones físicas [17]. También se ha argumentado que las cogniciones disfuncionales sobre el cuerpo y el peso (por ejemplo, "este alimento aumenta el peso corporal") pueden inducir malestar en las pacientes mientras comen, al tiempo

que estas emociones negativas se trasfieren a la palatabilidad de los alimentos, empeorando el sabor de los alimentos ricos en calorías y resultando en una reducción de la ingesta [18].

En cuanto a su validez como modelo potencial de AN, los datos parecen simular cambios comportamentales propios de etapas tempranas tales como las fases de riesgo o prodrómicas; donde los individuos empiezan a reducir sus preferencias hacia alimentos altamente calóricos. Se espera que trabajos futuros usando estos paradigmas de aprendizaje mediado den mayor credibilidad al hecho de que el comportamiento alimentario pueda estar bajo el control de señales internas de tipo cognitivo. A pesar de ciertas similitudes fenomenológicas y síntomas iniciales de este trastorno con hábitos alimentarios inusuales, otras características centrales de la AN tales como la evitación patológica y el miedo patológico a engordar no son modelados por nuestro procedimiento. En cuanto a la evitación, cabe la posibilidad (no explorada en este trabajo piloto) de que varios ciclos de condicionamiento de segundo orden puedan seguir reduciendo la preferencia por el azúcar hasta el punto de exhibir una aversión al sabor dulce (es decir, una tasa de preferencia por debajo de 0.5). Asimismo, queda por determinar si disminuciones en preferencia mediadas por representaciones mentales son comparables entre machos y hembras. En este sentido, cabe esperar diferencias por sexo en la medida que: 1) la prevalencia de comportamientos alimentarios disfuncionales y trastornos de la conducta alimentaria es mayor en mujeres que en hombres; y 2) existe evidencia convincente de vulnerabilidad diferencial entre sexos en el marco del aprendizaje asociativo. Por ejemplo, los estudios en animales sugieren que las hembras tienden a adquirir y retener las asociaciones de manera más eficaz y a extinguirlas más lentamente que los machos en tareas de sobresalto potenciado por miedo y de condicionamiento instrumental, como la prueba de evitación activa; aunque no parece ser el caso del condicionamiento contextual del miedo o el condicionamiento aversivo gustativo directo [19]. Respecto a respuestas de miedo extremo, resulta factible que, a medida que se exhibe la sintomatología anoréxica, vayan apareciendo, coexistiendo y consolidando otros aprendizajes alimentarios; por ejemplo, aprendizaje basado en el miedo que eliciten respuestas de evitación fóbica de comidas calóricas visualmente distintivas.

En el caso de la validez predictiva (referida a similitudes entre el comportamiento del modelo y pacientes ante tratamientos que se han demostrado eficaces), desconocemos al día de hoy si las intervenciones establecidas en AN tales como las técnicas de exposición en vivo a alimentos prohibidos con prevención de respuesta [20] obtendrán un efecto similar en nuestro modelo. Todavía más interesante es la pregunta sobre las similitudes en la eficacia de la técnica de exposición encubierta en pacientes y animales. La exposición encubierta se lleva a cabo mediante eventos imaginados que sustituyen de una manera potencialmente controlable a eventos del mundo real que podrían resultar traumáticos o dañinos de otras maneras. Desgraciadamente, no hay ningún trabajo publicado de exposición encubierta en AN actualmente. Y esto a pesar de la evidencia en investigación animal que indica que la exposición repetida no reforzada de la representación de un sabor activado por su asociación a otro estímulo parece ser suficiente para producir una extinción de respuestas aversivas gustativas. Por ejemplo, Holland y Forbes [21] emparejaron un tono con un sabor, antes de establecer una aversión a ese sabor a través de ensayos sabor-LiCl. Entonces, el tono fue presentado repetidamente en ausencia de otros estímulos, lo que provocó un alivio de la supresión del consumo de dicho sabor.

Respecto a la validez diagnóstica, no se ha probado hasta el momento en qué medida el modelo simula comportamientos propios de pacientes y distintos de los individuos sanos. En este sentido, sería importante determinar si cambios en preferencia por alimentos dulces/grasos (alimentos prohibidos en AN) en nuestro modelo pueden deberse a pérdida del valor hedónico (i.e., palatabilidad del dulzor); como ocurre en pacientes con AN restrictiva y al contrario de lo que sucede en poblaciones no clínicas que hacen dieta donde los alimentos siguen siendo atractivos y deseados. En este sentido, estudios de neuroimagen han mostrado que la administración predecible de estímulos dulces se asocia con una activación reducida en las regiones cerebrales de recompensa ligada al sabor en individuos con AN (p. ej., ínsula, estriado ventral y dorsal) [22]. Usando la actividad electromiográfica facial, también se ha observado una disminución del placer medido por la disminución de la actividad de los músculos cigomáticos a las señales alimentarias en el subtipo restrictivo AN en comparación con los controles sanos [23]. Además, la activación del músculo elevador del labio (un índice confiable que

parece ser exclusivo de la emoción del disgusto) se ha informado durante una tarea de aprendizaje de reversión basada en alimentos utilizando estímulos neutrales e imágenes de dulces de chocolate AN restrictiva, en comparación a mujeres jóvenes sanas [24]. No obstante, más investigación conductual y neurobiológica sobre el impacto de las representaciones de eventos activadas asociativamente en la pérdida de valor hedónico de los alimentos sería necesaria para dotar al modelo de mayor validez diagnóstica. Más aún, si representaciones internas aversivas pueden reducir preferencias y generar aversiones mediadas hacia los alimentos dulces de modo parecido a las inducidas físicamente (p.ej., por productos quimioterapéuticos en pacientes oncológicos con anorexia [25]), se puede anticipar la implicación de substratos neurales similares en ambos tipos restricciones alimentarias (físicas y cognitivos). Especialmente, deberían observarse patrones en aquellas áreas cerebrales relativas al procesamiento de información gustativa así como del procesamiento de recompensa y sensibilidad hedónica que se saben que son importantes en las restricciones motivadas por aversiones físicas [26, 27].

En resumen, la AN representa un trastorno mental con una alta morbilidad y mortalidad. Sin embargo, aproximaciones experimentales a los mecanismos básicos que subyacen a esta patología han sido infraestudiados en comparación con otros trastornos mentales. En particular, sugerimos que el uso de paradigmas de aprendizaje mediado en modelos animales como punto de partida puede ayudar a la comprensión de los procesos cognitivos que modulan patrones alimentarios poco saludables. Asimismo, nuestros datos permiten apuntar a nuevas vías teóricas y metodológicas para el desarrollo de nuevos modelos animales de la AN, lo que permitirá profundizar en los mecanismos psicobiológicos que contribuyen a su desarrollo y mantenimiento. Es de esperar que todo ello facilite la generación de terapias cognitivas más eficaces basadas en procesos de aprendizaje asociativo.

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo contó con el apoyo del programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea en el marco del convenio Marie Sklodowska-Curie Nº 754446 y del fondo para la investigación y transferencia de conocimiento Athenea3i de la Universidad de Granada concedido a David García-Burgos; así como la contribución del proyecto PSI2017-86381-P (MINECO: FEDER).

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5), 5th ed. American Psychiatric Association Washington.

2. Williamson DA, Muller SL, Reas DL, Thaw JM (1999). Cognitive bias in eating disorders: Implications for theory and treatment. Behavior Modification. 23(4), 556-577.

3. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP (2019). Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review. The American Journal of Clinical Nutrition. 109(5), 1402-1413.

4. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW (2013). Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. Current Opinion in Psychiatry. 26(6), 543-548.

5. Pennesi JL, Wade TD (2016). A systematic review of the existing models of disordered eating: Do they inform the development of effective interventions? Clinical Psychology Review. 43, 175-192.

6. Jansen A (2016). Eating disorders need more experimental psychopathology. Behaviour Research and Therapy. 86, 2-10.

7. Hommel KA, Modi AC, Piazza-Waggoner C, Myers JD (2015). Topical review: translating translational research in behavioral science. Journal of Pediatric Psychology. 40(10), 1034-1040.

8. Zvolensky MJ, Forsyth JP, Johnson K (2013). Laboratory methods in experimental psychopathology. In: Comer JS, Kendall PC (Eds.) The Oxford handbook of research strategies for clinical psychology. Oxford University Press, New York, pp. 7-23.

9. Méquinion M, Chauveau C, Viltart O (2015). The use of animal models to decipher physiological and neurobiological alterations of anorexia nervosa patients. Frontiers in Endocrinology. 6, 68.

10. Treasure J, Eid L (2019). Eating disorder animal model. Current Opinion in Psychiatry. 32(6), 471-477.

11. Scharner S, Stengel A (2021). Animal models for anorexia nervosa—A systematic review. Frontiers in Human Neuroscience. 14, 606.

12. Archer T, Sjödén PO (1982). Higher-order conditioning and sensory preconditioning of a taste aversion with an exteroceptive CS1. The Quarterly Journal of Experimental Psychology. 34(1), 1-17.

13. Holland PC, Wheeler DS (2009). Representation-mediated food aversions. In: Reilly S, Schachtman TR (Eds.) Conditioned taste aversion: Behavioral and neural processes, Oxford, Oxford University Press, pp. 196–225.

14. Ossenkopp KP, Frisken NL (1982). Defecation as an index of motion sickness in the rat. Physiological Psychology. 10, 355–360.

15. Drewnowski, A (1991). Obesity and eating disorders: Cognitive aspects of food preference and

food aversion. Bulletin of the Psychonomic Society. 29(3), 261-264.

16. Logue AW, Logue KR, Strauss KE (1983). The acquisition of taste aversions in humans with eating and drinking disorders. Behaviour Research and Therapy. 21(3), 275-289.

17. Batsell WR, Brown AS (1998). Human flavor-aversion learning: A comparison of traditional aversions and cognitive aversions. Learning and Motivation. 29(4), 383-396.

18. Garcia-Burgos D, Maglieri S, Vögele C, Munsch S (2018). How does food taste in anorexia and bulimia nervosa? A protocol for a quasi-experimental, cross-sectional design to investigate taste aversion or increased hedonic valence of food in eating disorders. Frontiers in Psychology. 9, 264.

19. Dalla C, Shors TJ. (2009). Sex differences in learning processes of classical and operant conditioning. Physiology & Behavior. 97(2), 229-238.

20. Koskina A, Campbell IC, Schmidt U (2013). Exposure therapy in eating disorders revisited. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 37(2), 193-208.

21. Holland PC, Forbes DT (1982). Representation mediated extinction of flavour aversions. Learning and Motivation. 13, 454–471.

22. Chao AM, Roy A, Franks AT, Joseph PV (2020). A systematic review of taste differences among people with eating disorders. Biological Research for Nursing. 22(1), 82-91.

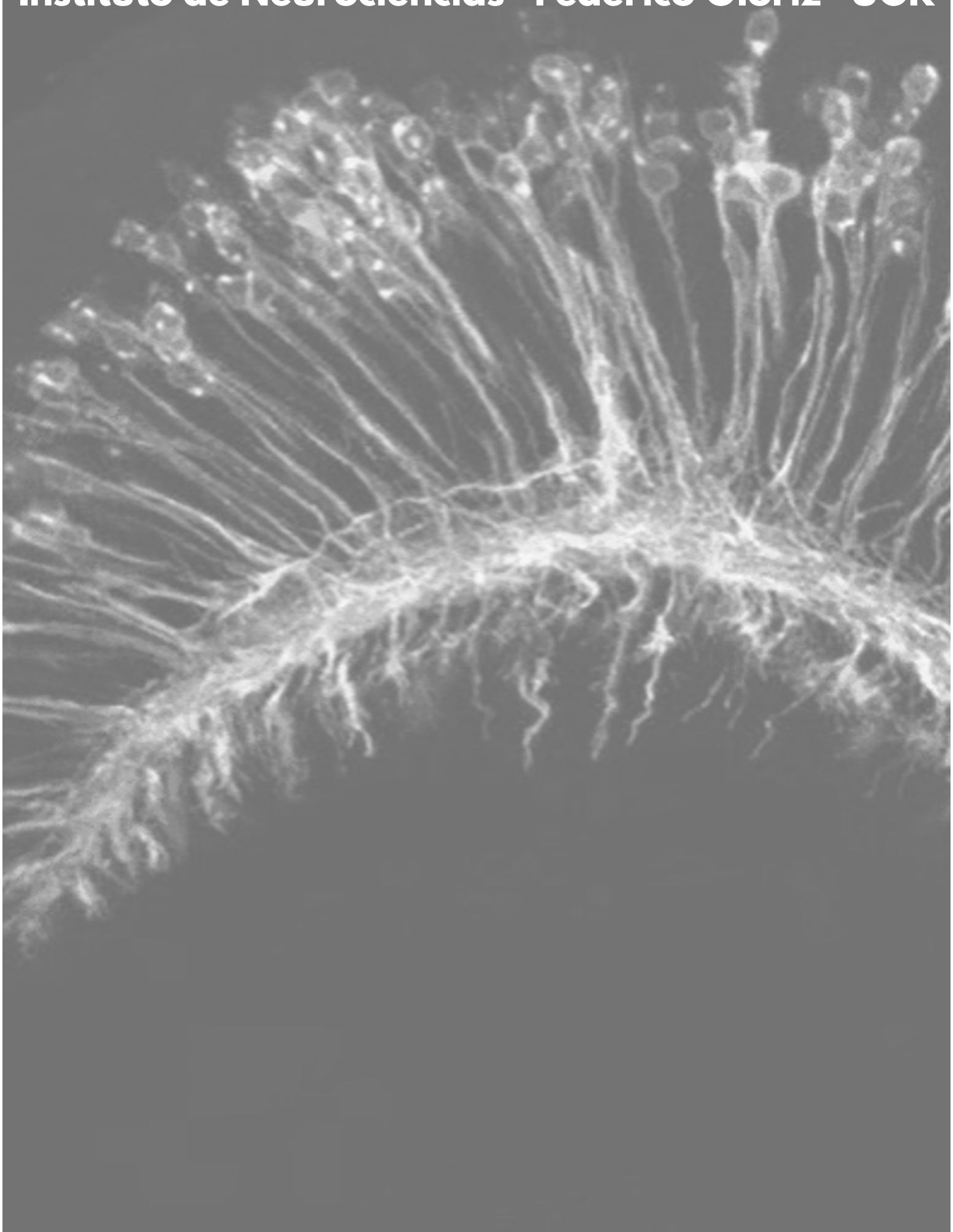
23. Soussignan R, Schaal B, Rigaud D, Royet JP, Jiang T (2011). Hedonic reactivity to visual and olfactory cues: rapid facial electromyographic reactions are altered in anorexia nervosa. Biological Psychology. 86(3), 265-272.

24. Hildebrandt T, Grotzinger A, Reddan M, Greif R, Levy I, Goodman W, Schiller D. (2015). Testing the disgust conditioning theory of food-avoidance in adolescents with recent onset anorexia nervosa. Behaviour Research and Therapy. 71, 131-138.

25. Bernstein IL (1985). Learned Food Aversions in the Progression of Cancer and Its Treatment. Annals of the New York Academy of Sciences 443(1), 365-380.

26. Kinnaird E, Stewart C, Tchanturia K (2018). Taste sensitivity in anorexia nervosa: A systematic review. International Journal of Eating Disorders. 51(8), 771-784.

27. Kaye WH, Wierenga CE, Bailer UF, Simmons AN, Bischoff-Grethe A (2013). Nothing tastes as good as skinny feels: the neurobiology of anorexia nervosa. Trends in Neurosciences 36(2), 110-120.

VI ENCUENTRO EN NEUROCIENCIAS

Instituto de Neurociencias “Federico Olóriz” UGR