

La activación del receptor metabotrópico de glutamato 2,3 en la corteza prefrontal de ratas Wistar modula la conducta de adicción a la comida

Pablo Herrera-Sandate^{a,d}, Sergio Martínez-Zavala^{b,d} y Alberto Camacho-Morales^{a, d, *}

^a Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UANL, Madero y Dr. Aguirre Pequeño S/N, Col. Mitras Centro, Monterrey, México.

^b Facultad de Ciencias Biológicas, UANL, Pedro de Alba, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza, México.

^c Unidad de Neurometabolismo, Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, Av. Gonzalitos S/N, Mitras Centro, Monterrey, México.

^d Ambos autores contribuyeron equitativamente a esta investigación.

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

Palabras clave: glutamato, corteza prefrontal, condicionamiento operante, adicción, wistar.

Introducción

El circuito de la recompensa está implicado en la motivación para obtener recompensas naturales que incluyen a la comida de naturaleza calórica. La motivación, el deseo, la búsqueda y el aprendizaje por consumir un alimento calórico, se ha comparado con el comportamiento presente en las adicción a drogas¹. Las áreas neuroanatómicas involucradas en el circuito de la recompensa incluyen el Área Tegmental Ventral (ATV), el Núcleo Accumbens (NA) y la Corteza Prefrontal (CPF). La integración funcional de estas regiones cerebrales se promueve en parte por el neurotransmisor glutamato, quién activa eficientemente receptores del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) y no NMDA².

La activación eficiente de este sistema se logra a través de la modulación de la concentración de glutamato en la sinápsis neuronal, mediante el receptor metabotrópico de glutamato del grupo 2,3. Sin embargo, se desconoce si su activación farmacológica puede modular la liberación de glutamato sináptica y prevenir el desarrollo de adicción a la comida calórica. Con ello, el objetivo de este trabajo es determinar si la modulación del receptor metabotrópico de glutamato del grupo 2,3 por el agonista LY 379268⁴, previene/revierte el fenotipo de motivación por el consumo de comida calórica en un modelo murino.

Metodología

Se sometieron 10 ratas macho de la cepa Wistar a cirugía estereotáxica para implantación de cánulas bilaterales en Corteza Prefrontal de acuerdo con las coordenadas del cerebro de la rata según Paxinos y Watson³. Las ratas se entrenaron en un protocolo de condicionamiento operante (FR1, FR5 y PR) durante 12 días utilizando la caja de Skinner. En la fase del protocolo PR, un grupo de ratas se administró intracerebralmente con el agonista LY 379268⁴ y un segundo grupo con vehículo (LCR). Se cuantificó el número de aciertos de acuerdo con la etapa del protocolo de condicionamiento. Para su análisis mediante t de student o ANOVA de una vía de múltiples comparaciones.

Resultados y discusión

El número de aciertos se comparó entre las etapas del entrenamiento mediante ANOVA (FR1 vs. FR5 vs. PR11 vs. agonista/vehículo). El aumento en el número de palanqueos requeridos para obtener una recompensa según la progresión de una etapa a otra disminuye el número de aciertos en ambos grupos (figura 1) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). El análisis t del número de aciertos de un día previo a la infusión (PR11) contra los aciertos posteriores a la infusión

(agonista/vehículo) no mostró diferencia significativa en el grupo de ratas que recibieron agonista comparado con el grupo de vehículos.

El análisis de resultados subraya dos hallazgos principales: 1) La progresión ascendente en el número de palanqueos disminuye el número de aciertos en todas las etapas, un resultado observable en ambos grupos. 2) La comparación entre el número de aciertos antes y después de la administración del agonista del receptor de glutamato no tuvo diferencia estadísticamente significativa con el vehículo. El receptor 2,3 metabotrópico de glutamato es un autorreceptor, que por definición regula la cantidad del neurotransmisor al detener su propia liberación, por lo que el uso de un agonista de este receptor podría inhibir las áreas neuroanatómicas relacionadas con el circuito de la recompensa⁵. Estos resultados señalan que la CPF parece no tiene un papel regulador apreciable mediante la administración de un agonista de un autorreceptor de glutamato.

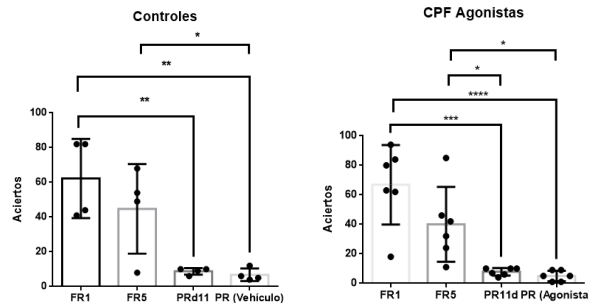


Figura 1. Número de aciertos según la etapa del protocolo de condicionamiento en los grupos de ratas administradas con vehículo y agonista. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$ **** $p < 0.0001$

Conclusiones

La administración del agonista LY 379268 del receptor metabotrópico de glutamato 2,3 en la Corteza Prefrontal no afecta o cambia la motivación para la obtención de recompensas calóricas comparado con el vehículo.

Referencias

- Berridge, K.C.; Kringelbach, M.L. *Neuron*. 2015, 3, 646-664.
- Castro, D. C.; Berridge, K. C. *J Neurosci*. 2014, 12, 4239-4250.
- Paxinos, G.; Watson, C. *The rat brain in stereotaxic coordinates: hard cover edition*. Academic Press: San Diego, 2006; 465 pp.
- Qian, Z.; Wu, X.; Qiao, Y. *Neurosci Lett*. 2019, 690, 76-82.
- Niswender, C.M.; Conn, P.J. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010, 50, 295