

Opioides y alteraciones en el cerebelo: Impacto en la cognición regulada por el cerebelo a consecuencia de un modelo de autoadministración de morfina en ratas Wistar macho

Mariana S. Serrano-Ramírez¹, César Carranza-Aguilar¹, David Medina- Sánchez¹, A. Débora Elizarrarás- Herrera¹, Jalil Rasgado-Toledo¹, Diego Angeles- Valdez^{1,2}, Deisy Gasca-Martínez¹, Eduardo A. Garza- Villarreal¹

1. Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México campus Juriquilla, Querétaro, México.
Laboratorio de Neuropsiquiatría y Neurotoxicología Traslacional.

2. Cognitive Neuroscience Center, Department of Biomedical Sciences of Cells and Systems, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Netherlands.

Introducción: El estudio del cerebelo ha tenido un desarrollo importante en el campo de la ciencia por la diversificación de su implicación en áreas motoras y no motoras. No obstante, las funciones cognitivas del cerebelo no se han esclarecido totalmente, actualmente se considera como un sistema integrador que apoya a las funciones cognitivas. Los modelos de opioides han resultado satisfactorios para observar los cambios morfofuncionales en el cerebelo y su relación con la cognición. En la literatura se han registrado diferencias significativas macroestructurales en el cerebelo a causa del suministrar sulfato de morfina en un modelo murino. Pues, sus efectos son transducidos por cuatro receptores acoplados a proteína G transmembranal, a saber; μ , δ , κ (mu, delta, kappa), y nociceptivas las cuales tienen mayor presencia cuando se reportan alteraciones de volumen local en el cerebelo. De suyo que el campo de análisis apunta a estudios de neuroimagen para observar estos cambios. La resonancia magnética (RM) se posiciona como una de las más influyentes actualmente en el gremio de la neurociencia para el estudio de las áreas cerebelosas implicadas en las funciones cognitivas. Esto se debe a que la RM aporta a las investigaciones una adecuada resolución espacial sin la inyección de contrastes externos, así como una técnica no invasiva y la resolución es adecuada para ver cambios macroestructurales en regiones específicas.

Objetivo: Determinar si existe una relación entre los cambios estructurales macroscópicos en cerebelo y las afectaciones cognitivas observadas en un modelo de condicionamiento operante y autoadministración de morfina en ratas.

Métodos: Diseño experimental estructurado en 3 fases. N= 20. Fase 1: Cirugía de canulación de vena yugular, recuperación y rehabilitación motora en rotarod. Resonancia estructural T1. Fase 2. Adquisición 3 hrs. FR1. Dosis 0.1mg/kg/infusión. T1 en pruebas conductuales Campo abierto y laberinto elevado en cruz, resonancia T2. Fase 3. Mantenimiento 6 hrs. PR9- 4. Batería de pruebas conductuales completa. Resonancia T3. La resonancia se realiza en el Laboratorio Nacional de Resonancia Magnética (LANIREM), utilizando un escáner Brunker Pharmascan 70/16 US de 7 Teslas. Se realiza resonancia magnética estructural durante T1 (P57), T2 (P69) y T3 (P104) para ver los cambios estructurales macroscópicos como consecuencia de la autoadministración de morfina. Se utilizará una secuencia estructural de alta resolución. Los conjuntos de datos para imágenes ponderadas en T2 se adquirieron utilizando una secuencia FLASH 3D con los siguientes parámetros TR = 30,76 ms, TE = 5 ms, ángulo de giro = 10°, espesor de corte = 25,6 mm, FOV = 28,2 x 19 x 25,6 mm, vóxel isométrico = 160 μ m con dos repeticiones y sagital como dirección de corte principal.

Resultados: Aumento de volumen local de interacción en el 9no lóbulo cerebeloso y sustancia blanca cerebelosa, que conforma las vías de comunicación entre las diferentes regiones cerebelosas. Disminución de volumen local de interacción en el tracto espinocerebeloso ventral. Lleva información sensorial desde la médula espinal hacia el cerebelo. Su función principal es transmitir información propioceptiva.

Conclusiones: El uso crónico de morfina ha sido vinculado a cambios estructurales en el cerebelo, específicamente en el nivel de las células granulares, el lóbulo noveno, que es responsable de la coordinación de movimientos precisos y adaptativos. Estos cambios también se han observado en la sustancia blanca y en el tracto espino cerebelar ventral, que actúa como una vía ascendente encargada de transmitir información propioceptiva. Aunque los datos recopilados hasta el momento no han revelado alteraciones significativas en el comportamiento, la memoria o el aprendizaje, es importante destacar que esto podría estar relacionado, según la literatura científica,

con la posible modulación de la señalización neuronal y la plasticidad cerebral como resultado de las pruebas conductuales realizadas en el estudio.

Agradecimientos: Computo: Ing. Ramón Martínez Olvera, M. Moisés Mendoza Baltazar. Laboratorio Universitario de Bioterio: MVZ. José Martín García Servín, Dra. Alejandra Castilla León, Dra. María A. Carbajo Mata. Unidad de Microscopía: Dra. Elsa Nydia Hernández Ríos & Ericka de los Ríos. LANIREM: Juan José Ortiz Retana & Leopoldo González Santos.

Trabajo auspiciado por CONACYT 1222825, UNAM PAPIIT IA202120 y IA201622.