Efectos del cuidado materno temprano en el desarrollo del sistema nervioso

Andrey Sequeira Cordero[a,b] y Jaime Fornaguera Trías[a,c]
[a] Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica
[b] Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica
[c] Dept. de Bioquímica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica

Tipo de artículo: Actualidad.
Disciplinas: Psicología, Neurociencias.
Etiquetas: cuidado materno, neuroquímica, genética, desórdenes del estado de ánimo, modelos animales.

Ambientes adversos tempranos pueden afectar el desarrollo del sistema nervioso e incluso favorecer la aparición de desórdenes del estado de ánimo como la depresión y ansiedad. Esta hipótesis ha sido corroborada a través de modelos animales. En un estudio reciente de nuestro laboratorio comparamos crías de ratas que recibieron de sus madres un bajo nivel de cuidado durante sus primeros días de vida con otras que recibieron un alto nivel de cuidado. Cuando alcanzaron la adolescencia, las primeras presentaron mayores niveles de ansiedad y una mayor adquisición de conductas que se han relacionado con la depresión. Este estudio permitió también observar cambios neurofisiológicos en los mismos animales. Los resultados obtenidos confirman la influencia del cuidado materno en el desarrollo y sus efectos a largo plazo.

(dp) Mary Cassatt

La interacción temprana en la que se desarrollan los individuos es fundamental para su desarrollo neuroconductual posterior. Por ejemplo, la adversidad temprana (esto es, situaciones de estrés a las que se puede ver sometido un organismo durante los primeros estadios de desarrollo) ha demostrado tener un efecto importante como modulador de la respuesta al estrés posterior y el eventual desarrollo de trastornos conductuales como la depresión (Heim y col., 2004; Heim y Binder, 2012). Aun cuando no se conocen de manera detallada los mecanismos a través de los cuales esto ocurre, se ha propuesto que estos efectos pueden estar mediados por cambios en redes neuronales que pierden la capacidad de adaptarse y compensar retos posteriores.

En los mamíferos en general, y en la rata en particular, el cuidado materno representa un elemento clave del ambiente temprano y es capaz de modular el funcionamiento neuronal adulto. De hecho,

Sequeira Cordero, A., y Fornaguera Trías, J. (2013). Efectos del cuidado materno temprano en el desarrollo del sistema nervioso. *Ciencia Cognitiva*, 7:3, 46-49.

variaciones naturales en la conducta de cuidado materno, específicamente en la conducta de lamido-acicalamiento (LA) de la cría por parte de la madre, parecen regular varios sistemas y vías relacionadas con la respuesta al estrés, la cognición y la conducta (Meaney y Szyf, 2005). Desde esta perspectiva, emprendimos la tarea de corroborar el efecto de las variaciones en el cuidado materno sobre el desarrollo de comportamientos relacionados con la depresión y/o la ansiedad, así como sobre algunos sustratos neurobiológicos que, por su función, podrían estar involucrados en estos efectos moduladores.

Figura 1.- Prueba de nado forzado.

Nuestro estudio partió de la clasificación de las camadas según la conducta materna. Así, dependiendo de la frecuencia de la conducta LA durante los primeros seis días de vida (equivalente a la infancia temprana en humanos), la muestra de ratas macho fue subdividida en crías de madres con alto, medio y bajo LA, según el protocolo descrito por Champagne y col. (2003; las ratas con medio LA no se usaron en el estudio). La conducta LA representa la interacción de la madre con la cría, por lo que crías de madres con bajo LA se consideran animales en condiciones de adversidad en comparación con crías de madres con alto LA. Más tarde, para identificar los posibles efectos del cuidado materno, los dos grupos de crías fueron comparadas entre sí a las cuatro semanas de edad con respecto a una serie de parámetros conductuales y neurobiológicos (Sequeira-Cordero y col., 2013).

El estudio de conductas relacionadas con la ansiedad se llevó a cabo mediante la prueba de campo abierto, donde el animal puede explorar libremente (véase Gould y col., 2009). Animales poco ansiosos, al menos en la cepa utilizada (Sprague-Dawley), tienden a desplazarse menos que los animales más ansiosos. En nuestro experimento las crías de madres con bajo cuidado (ambiente temprano adverso) se desplazaron más, lo cual fue interpretado como un indicativo de mayores niveles de ansiedad, en comparación con las crías de madres con alto cuidado. Por otro lado, también se analizaron conductas relacionadas con la depresión utilizando la prueba de nado forzado (véase Slattery y Cryan, 2012). En esta prueba se pone al animal a nadar en un tanque de agua durante una primera sesión, en la cual aprende que no hay escapatoria posible. Un día después, en una segunda sesión, al enfrentarse de nuevo al estrés de tener que nadar sin posibilidad de escapatoria, el animal expresa altos niveles de inmovilidad, es decir, permanece únicamente flotando (Figura 1). Esta conducta se conoce como reacción de desesperanza y ha sido relacionada con conductas depresivas. La adquisición de la desesperanza (incremento en el tiempo de inmovilidad en la segunda sesión con respecto a la primera) fue mayor en animales con bajo cuidado (Figura 2).

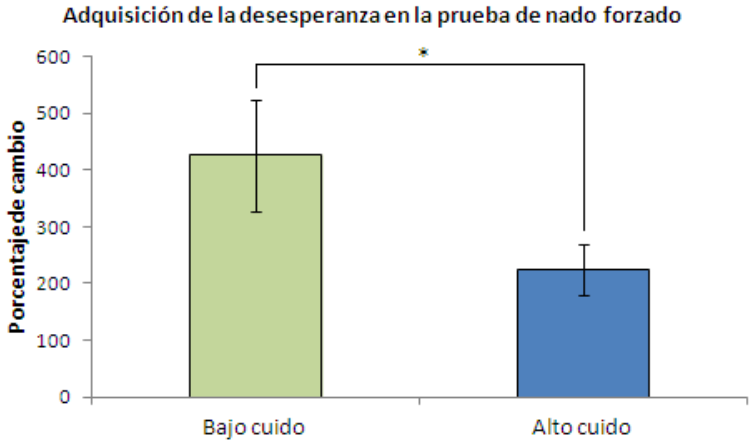

Figura 2.- Adquisición de la desesperanza según el cambio en el tiempo de inmovilidad entre la preprueba y la prueba. El porcentaje de cambio en el tiempo de inmovilidad entre sesiones es significativamente mayor en crías de madres con bajo LA.

Estos resultados nos hacen sugerir que el efecto del cuidado materno puede modular la adquisición de la conducta depresiva.

Por otro lado, y con el objetivo de estudiar algunos sustratos neurobiológicos relacionados con estos procesos moduladores, investigamos las diferencias entre crías altas y bajas en LA en la expresión de genes y en el contenido neuroquímico en tres regiones cerebrales: la corteza prefrontal, el hipocampo y el núcleo accumbens. Animales con bajo cuidado presentaron niveles más bajos en la neurotransmisión de serotonina y menores niveles de expresión del gen TrkB en el núcleo accumbens, al compararlos con crías de madres con alto cuidado. Por otro lado, no hubo diferencias entre ambos grupos con respecto a las mediciones hechas en hipocampo y corteza prefrontal.

De acuerdo con estos resultados, proponemos que el cuidado materno es capaz de modular la neurotransmisión de serotonina en el núcleo accumbens y esto, a su vez, podría regular la expresión del gen TrkB (Sequeira-Cordero et al. 2013). Este gen codifica el receptor de la neurotrofina BDNF, proteína de gran importancia en el cerebro que participa en la regulación de numerosos procesos fisiológicos y conductuales. Así, el bajo cuidado, una forma de ambiente temprano adverso, se correlaciona con una disminución en la transmisión serotoninérgica y en la expresión del receptor TrkB y, por lo tanto, con una disminución en las vías de señalización que controlan diferentes procesos cerebrales. Esto podría estar asociado con el desarrollo de conductas relacionadas con la ansiedad y la depresión. Proponemos, además, como hipótesis plausible, que la modulación en la expresión del receptor TrkB podría estar sujeta a algunos mecanismos de regulación epigenética (metilación del ADN y modificaciones de proteínas histonas), como ya ha sido previamente reportado (Weaver et al. 2004).

A través del estudio aquí reseñado se ratifica el impacto que puede tener la interacción con la madre en el funcionamiento del cerebro y en el desarrollo de conductas relacionadas con trastornos conductuales. Estos resultados representan un apoyo importante para la comprensión de los mecanismos involucrados en este tipo de conductas. Pese a las limitaciones a la hora de trasladar estas observaciones a nuestra especie, llama la atención la importancia que tiene el ambiente familiar temprano en el desarrollo presente y futuro de los individuos.

Referencias

Champagne, F., Francis, F., Mar, A., y Meaney, M. J. (2003). Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiology and Behavior*, 79, 359–371.

Gould, T. D., Dao, D. T., y Kovacsics, C. E. (2009). The open field test. En Gould, T. D. (Ed.). *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice. Characterization using behavioral tests*. Humana Press. pp. 333.

Heim, C., Plotsky, P. M., y Nemeroff, C. B. (2004). Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology*, 29, 641-648.

Heim, C., y Binder, E. B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*, 233, 102-111.

Meaney, M. J., y Szyf, M. (2005). Environmental programming of stress responses through DNA methylation: Life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7, 103-123.

Sequeira-Cordero, A., Masís-Calvo, M., Mora-Gallegos, A., y Fornaguera-Trías, J. (2013) Maternal behavior as an early modulator of neurobehavioral offspring responses by Sprague-Dawley rats. *Behavioral Brain Research*, 237, 63-70.

Slattery, D. A., y Cryan, J. F. (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature Protocols*, 7, 1009-1014.

Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., y Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7, 847–854.

Manuscrito recibido el 28 de junio de 2013.
Aceptado el 8 de octubre de 2013.