



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**Estudio de los mecanismos moleculares que
subyacen al deterioro de la memoria
asociado al síndrome metabólico**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGO

P R E S E N T A:

ERNESTO SAÚL GUTIÉRREZ LÓPEZ



DIRECTOR DE TESIS:

DRA. KIOKO RUBÍ GUZMÁN RAMOS

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja de datos del jurado

1. Datos del alumno
Gutiérrez
López
Ernesto Saúl
5573290880
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Biología
312014072
2. Datos del tutor
Dra.
Kioko Rubí
Guzmán
Ramos
3. Datos del sinodal 1
Dr.
Daniel
Osorio
Gómez
4. Datos del sinodal 2
Dr.
René de Jesús
Cárdenas
Vázquez
5. Datos del sinodal 3
Dr.
Luis Francisco
Rodríguez
Duran
6. Datos del sinodal 4
Dra.
Myrian
Velasco
Torres
7. Datos del trabajo escrito
Estudio de los mecanismos moleculares que subyacen al deterioro de la memoria asociado al síndrome metabólico
85p
2019

Este trabajo se realizó en el laboratorio de Neurobiología del aprendizaje y la memoria a cargo del Dr. Federico Bermúdez Rattoni, en el Departamento de Neurociencia Cognitiva de la División de Neurociencias del Instituto de Fisiología Celular, UNAM y fue apoyado por los fondos: IN208720 de DGAPA-PAPIIT y CB253222 CONACYT de la **Dra. Marcia Hiriart Urdanivia**, IN210118 de DGAPA-PAPIIT de la **Dra. Miryan Velasco Torres**, FONCICYT-DADC 273553, CB250880 de CONACYT y DGAPA PAPIIT IN210817 del **Dr. Federico Bermúdez Rattoni**, FOSSIS-CONACyT (273308), SEP-PRODEP (UAM-PTC-585) y fondos del Departamento de Ciencias de la Salud UAM Lerma de la **Dra. Kioko Rubí Guzmán Ramos**.

Agradecimientos académicos

A la **Dra. Kioko Rubí Guzmán Ramos** por su asesoría durante la realización del proyecto.

Al **Dr. Federico Bermúdez Rattoni** por permitirme trabajar en su laboratorio.

A las **Dras. Marcia Hiriart Urdanivia** y **Miryan Velasco Torres** por su confianza e invaluable contribución al trabajo.

A mis sinodales, el **Dr. René de Jesús Cárdenas Vázquez**, el **Dr. Daniel Osorio Gómez**, el **Dr. Luis Francisco Rodríguez Durán** y la **Dra. Myrian Velasco Torres** por sus comentarios sobre el trabajo final.

Al técnico académico del laboratorio el **Dr. Luis Francisco Rodríguez Durán** y a **Marisela Hernández Aguilar** por su incomparable ayuda en el laboratorio.

Al personal del Bioterio, en particular a la **M.V.Z. Claudia V. Rivera Cerecedo**, responsable de la unidad.

Abreviaturas

AACE: Asociación Americana de Endocrinología Clínica

AADC: Aminoácido aromático descarboxilasa

AC: Adenilato ciclasa

ADA: Asociación Americana de Diabetes

ADH: Alcohol deshidrogenasa

ALDH: Aldehído deshidrogenasa

AMPA: α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

ANOVA: Análisis de varianza

AP: Anteroposterior

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

ATP: Adenosina trifosfato

ATPc: Adenosina trifosfato cíclico

BH4: Tetrahidrobiopterina

BHE: Barrera hematoencefálica

BL: Buffer de lisis

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

BSA: Albúmina sérica bovina

CaMK II: Ca^{2+} /Calmodulina proteína cinasa II

CEPS: Corrientes excitatorias postsinápticas

COMT: Catecol-*O*-metil transferasa

CREB: Elemento modulador de respuesta a AMPc

DAT: Transportador de dopamina

DMII: Diabetes mellitus tipo 2

DOPAC: 3,4-dihidroxifenil acético

DOPAL: 3,4-dihidroxifenilacetaldehído

DOPET: 3,4-dihidroxifeniletanol

DV: Dorsoventral

EAAT: Transportador de aminoácidos excitadores

EGIR: Grupo Europeo por el Estudio de la Resistencia a la Insulina

GABA: Ácido- γ -aminobutírico

GAD: GABA descarboxilasa

GD: Giro dentado

HVA: Ácido homovanílico

IDF: Asociación Internacional de Diabetes

IMC: Índice de masa corporal

L-DOPA: L-dihidroxifenilalanina

LTD: Depresión a largo plazo

LTP: Potenciación a largo plazo

MAGUK: Guanilato cinasa asociada a membrana

MAO: Monoamina descarboxilasa

mGluR: Receptor glutamatérgico ionotrópico

ML: Medialateral

MMSE: Examen del Estado Mini-Mental

MWM: Laberinto acuático de Morris

NAC: Núcleo accumbens

NCEP/ATPIII: Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol

NIRKO: Ratón knock-out para el receptor de insulina

NMDA: N-metil-*D*-aspartato

NOM: Nomifensina

OLM: Prueba de memoria de reconocimiento de objetos en lugar

OMS: Organización Mundial de la Salud

ORM: Prueba de memoria de reconocimiento de objetos

PAT: Proteína acil transferasa

PBS: Buffer de fosfatos

PEPS: Potencial excitatorio postsináptico

PFA: Paraformaldehído

PKA: Proteína cinasa A

PKC: Proteína cinasa C

PP: Patrón perforante

PP (1,2B): Proteína fosfatasa (1 o 2B)

PSD: Densidad postsináptica

PT: Proteína total

PVDF: Polifluoruro de polivinilideno

RI: Receptor de insulina

SM: Síndrome metabólico

SNC: Sistema nervioso central

SS: Solución salina

TBS: Tris-Buffer salino

TBS-T: Tris-Buffer salino con Tween 20

TH: Tirosina descarboxilasa

TNL: Trastorno neurocognitivo leve

TNM: Trastorno neurocognitivo mayor

VGLUT: Transportador vesicular de glutamato

VMAT: Transportador de monoamina vesicular

VTA: Área tectamental ventral

zDHHC3: Acil transferasa con dominio aspartato-histidina-histidina-cisteína tipo dedo de zinc

Contenido

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resumen | 9 |
| 1. Antecedentes | 10 |
| 1.1. Efecto de una dieta hipercalórica sobre el desempeño cognitivo..... | 11 |
| 1.1.1. Síndrome metabólico..... | 11 |
| 1.1.2. Síndrome metabólico y la función cognitiva..... | 13 |
| 1.1.2.1. Dominios cognitivos y trastornos neurocognitivos..... | 13 |
| 1.1.2.2. El síndrome metabólico como factor de riesgo para los trastornos neurocognitivos..... | 15 |
| 1.2. Aprendizaje y memoria..... | 17 |
| 1.2.1. Mecanismos moleculares del aprendizaje y la memoria y de la potenciación a largo plazo (LTP)..... | 20 |
| 1.3. Efecto de una dieta hipercalórica sobre el aprendizaje y la memoria en modelos animales..... | 26 |
| 1.3.1. Modelos animales..... | 26 |
| 1.3.2. Posibles causas del deterioro cognitivo por consumo de dietas hipercalóricas..... | 28 |
| 1.3.2.1. Sistemas de neurotransmisión..... | 28 |
| 1.3.2.1.1. Sistema glutamatérgico..... | 28 |
| 1.3.2.1.2. Sistema dopaminérgico..... | 32 |
| 2. Planteamiento del problema | 40 |
| 3. Hipótesis | 41 |
| 4. Objetivos | 41 |
| 4.1. Objetivo general..... | 41 |
| 4.1.1. Objetivos particulares..... | 41 |
| 5. Materiales y método | 41 |
| 5.1. Modelo de síndrome metabólico..... | 41 |
| 5.2. Caracterización de síndrome metabólico en ratas Wistar macho después del tratamiento crónico con una dieta alta en sacarosa..... | 42 |
| 5.3. Análisis de homogenados de hipocampo de ratas con síndrome metabólico mediante Western-Blot..... | 42 |
| 5.3.1. Extracción de estructuras y obtención de muestras..... | 42 |
| 5.3.2. Cuantificación de proteínas, Western-Blot y densitometría..... | 43 |
| 5.4. Potenciación a largo plazo (LTP) y administración de nomifensina intrahipocampal..... | 44 |
| 5.4.1. Histoquímica: tinción de Nissl..... | 46 |
| 5.5. Análisis estadístico..... | 46 |
| 6. Resultados | 47 |
| 6.1. Parámetros metabólicos en un modelo de síndrome metabólico..... | 47 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6.2. Una dieta alta en sacarosa no desregula la expresión de receptores glutamatérgicos ni dopaminérgicos y no afecta la expresión de TH en ratas con síndrome metabólico..... | 47 |
| 6.2.1. Receptores glutamatérgicos..... | 48 |
| 6.2.2. Receptor D ₁ y TH..... | 49 |
| 6.3. LTP..... | 49 |
| 6.3.1. Histología..... | 49 |
| 6.3.2. La administración de nomifensina recupera el incremento en la eficiencia sináptica en ratas con síndrome metabólico..... | 50 |
| 7. Discusión..... | 53 |
| 7.1. Una dieta alta en sacarosa no afecta la síntesis de las subunidades GluN1 y GluA1 de los receptores glutamatérgicos y disminuye la eficiencia sináptica en ratas con síndrome metabólico..... | 53 |
| 7.1.1. Una dieta hipercalórica puede afectar la distribución y el tráfico de receptores glutamatérgicos en la postsinapsis..... | 54 |
| 7.1.2. Desregular la palmitoilación de los receptores AMPA puede afectar su inserción en la membrana celular en un modelo de resistencia a la insulina..... | 55 |
| 7.1.3. La hiperpalmitoilación en un modelo de resistencia a la insulina afecta únicamente a los receptores AMPA..... | 57 |
| 7.2. Una dieta alta en sacarosa no afecta la síntesis de TH ni del receptor D ₁ y la administración de un inhibidor de la recaptura de catecolaminas recupera el incremento en la eficiencia sináptica en ratas con síndrome metabólico..... | 58 |
| 7.2.1. Inervación de terminales catecolaminérgicas en el hipocampo y su importancia en la LTP..... | 59 |
| 7.2.2. Desregulación en la liberación, recaptura y degradación de la dopamina ocasionada por la resistencia a la insulina..... | 60 |
| 7.2.3. La escasa liberación de dopamina en el hipocampo repercute en los mecanismos plásticos subyacentes a la LTP..... | 62 |
| 8. Conclusiones..... | 66 |
| 9. Perspectivas..... | 66 |
| 10. Referencias..... | 67 |

Resumen

El síndrome metabólico ha sido asociado a problemas cognitivos y muchos de los signos que lo componen han sido considerados como factores de riesgo en el deterioro de la memoria. Debido a su carácter multifactorial se han descrito diferentes mecanismos por los cuales este síndrome puede afectar la memoria. Sin embargo, hoy en día permanece poco claro de qué forma las desregulaciones metabólicas, causadas generalmente por el consumo de una dieta hipercalórica y una vida con poca actividad física, pueden producir cambios neurofisiológicos que afecten a los diferentes sistemas de memoria.

Existen antecedentes de que la cantidad de glutamato se ve incrementada y la cantidad de dopamina se ve disminuida durante una prueba de memoria espacial y de reconocimiento en un modelo de síndrome metabólico. Ambos, el glutamato y la dopamina, figuran como dos de los principales neurotransmisores involucrados en la memoria dependiente de hipocampo. Además, en este mismo modelo de síndrome metabólico, se ha reportado una menor eficiencia sináptica debido a que en la prueba electrofisiológica de potenciación a largo plazo (LTP) se observa una respuesta menos potenciada. Por ende, resulta posible que una mayor cantidad de glutamato y una menor cantidad de catecolaminas sean el vínculo entre el síndrome metabólico y la afectación de la memoria.

El objetivo de este proyecto fue analizar el efecto del síndrome metabólico sobre la expresión de los receptores glutamatérgicos ionotrópicos, de la enzima TH y del receptor D₁ y sobre la plasticidad sináptica en el hipocampo, los cuales son mecanismos cruciales para la formación de la memoria espacial. Sumado a esto, y debido a la necesidad de crear tratamientos enfocados en la disfunción cognitiva descrita en el síndrome metabólico, también se deseaba saber si aumentar la cantidad de catecolaminas en el espacio sináptico durante la LTP incrementa la habilidad para inducir plasticidad sináptica.

Los resultados mostraron el efecto perjudicial de las desregulaciones metabólicas presentes en este modelo de síndrome metabólico sobre la LTP en la vía del patrón perforante al giro dentado del hipocampo y el efecto restaurador de la nomifensina, un inhibidor de la recaptura de catecolaminas, sobre la plasticidad neuronal. Se comprobó que el consumo prolongado de una dieta alta en sacarosa no tiene efecto sobre la cantidad total de la enzima TH ni sobre la cantidad total de las subunidades constitutivas GluN1 y GluA1 de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), ni sobre la cantidad total de los receptores D₁.

Este trabajo sugiere que la escasa cantidad de catecolaminas en el hipocampo es uno de los mecanismos responsables de una menor plasticidad sináptica y de la afectación en la memoria espacial descrita en el síndrome metabólico. Además, los resultados aquí presentados podrían contribuir al desarrollo de tratamientos enfocados a la afectación cognitiva asociada las desregulaciones metabólicas.

1. Antecedentes

Los problemas de salud actuales están estrechamente relacionados con el estilo de vida, el cual se ha tornado sedentario y con un alto consumo de alimentos ricos en carbohidratos y lípidos (OMS, 2017b). En el 2015, más de la mitad de las defunciones registradas en el mundo (el 54% de 56.4 millones de muertes) se debieron a la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular (OMS, 2017b). En el 2015 la diabetes mellitus tipo II (DMII), que en el año 2000 era inferior a un millón, fue la causa de muerte de 1.6 millones de personas (OMS, 2017b). Por otro lado, la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas y cada año mueren, como mínimo, 2.8 millones de personas a causa de obesidad o sobrepeso en el mundo (OMS, 2017c).

En México, para el 2013 se habían registrado como dos de las principales causas de muerte a la DMII (12.2% en hombres y 16.4% en mujeres) y a la cardiopatía isquémica (12.6% en ambos sexos) (SIDSS, 2015), mientras que la prevalencia de obesidad y sobrepeso aumentó de un 61.1% en 2012 a un 67.5% en 2016 (ENSANUT, 2016a), al igual que la prevalencia de DMII, que en 2012 era de 9.2% y en 2016 de 9.4% (ENSANUT, 2016b). Sin embargo, antes de que una persona desarrolle por completo alguna de estas enfermedades, existe un periodo en el que las disfunciones metabólicas incrementan gradualmente hasta culminar en un diagnóstico definitivo. Este periodo intermedio ha sido de gran interés para comprender la evolución de enfermedades como la DMII y los problemas cardiovasculares (Assuncao et al., 2018).

Diferentes estudios han demostrado que el consumo prolongado de alimentos cuyo aporte calórico es mayor al requerimiento energético de un organismo y un estilo de vida sedentario promueven el desarrollo de síndrome metabólico (SM), el cual puede definirse como un conjunto de factores que incrementan directamente el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y DMII (Grundty et al., 2005; Wilson et al., 2005). Debido a que se estima que en México 4 de cada 10 personas padecen SM (Wacher-Rodarte, 2009; Lorenzo et al., 2006), resulta necesario ampliar el conocimiento de lo que implica padecer SM con todas sus repercusiones, tanto metabólicas como cognitivas, con el objetivo de poder desarrollar mejores tratamientos.

Algunos estudios sitúan al SM como un factor de riesgo para el desarrollo de trastorno neurocognitivo leve (TNL) (e. g. Oh et al., 2011; Dik et al., 2007; Roriz-Cruz et al., 2007; Raffaitin et al., 2011; Rouch et al., 2014), el cual se refiere a un estado intermedio entre la cognición normal y el trastorno neurocognitivo mayor (TNM), también llamado demencia. El TNL es un trastorno heterogéneo definido por criterios clínicos, cognitivos y funcionales (Petersen et al., 1999; Petersen, 2004) que involucra el declive de ciertas capacidades cognitivas como la memoria, el lenguaje, habilidades espaciales y las funciones ejecutivas (Custodio et al., 2012), pero que a su vez no interfiere de manera significativa en las

actividades de la vida cotidiana (Sachdev et al., 2014). Dentro de estas capacidades cognitivas, la memoria ha sido una de las más estudiadas en el SM.

1.1. Síndrome metabólico y desempeño cognitivo

1.1.1. Síndrome metabólico

Una persona que padece SM tiene 5 veces más probabilidad de padecer DMII y dos veces más de desarrollar alguna enfermedad cardiovascular dentro de los próximos 10 años (Alberti et al., 2009). Sin embargo, lo que actualmente se conoce como SM ha recibido diferentes denominaciones y sus criterios de diagnóstico han cambiado a lo largo del tiempo (Samson & Garber, 2014).

En un inicio, el SM fue descrito como la relación entre hipertensión, hiperglucemia y gota (Kylin, 1923). Posteriormente se describió como la asociación entre la obesidad visceral y las anormalidades encontradas en enfermedades cardiovasculares y DMII (Vague, 1947). Después pasó a ser considerado como un síndrome compuesto por hipertensión, hiperglucemia y obesidad (Avogaro & Crepaldi, 1965). Luego se conoció como el “síndrome X” (que era un grupo de factores de riesgo para padecer DMII y enfermedades cardiovasculares entre las que destacaba la resistencia a la insulina y no se incluía ningún tipo de obesidad) (Reaven, 1988). En sus últimas definiciones, se le conoció como el “cuarteto de la muerte” (que era la combinación de obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipertensión) (Kaplan, 1989), que después se renombró como el “síndrome de la resistencia a la insulina” (Haffner et al., 1992). Debido a este cambio constante en su definición y composición diagnóstica, diferentes grupos han intentado desarrollar criterios fijos para la diagnosis del SM.

El primer intento se realizó por un grupo dedicado a la investigación de la diabetes de la OMS en 1998 para proporcionar una definición “global” del SM (Alberti & Zimmed, 1998). Éste fue seguido por el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR, por sus siglas en inglés), el cual modificó la definición de la OMS en 1999 (Balkau & Charles, 1999). En 2001, el Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP/ATPIII, por sus siglas en inglés) publicó su definición (Cleeman, 2001). Posteriormente, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, por sus siglas en inglés) publicó otra definición en 2003 (Einhorn et al., 2003). A esta definición le siguió la propuesta de la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) y el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI, por sus siglas en inglés) (Grundy et al., 2005). Finalmente, la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) propuso una nueva definición del SM en el 2005 (IDF, 2006). En su totalidad, los criterios señalados por estas instituciones constituyen los caracteres diagnósticos más utilizados para definir el SM actualmente (tabla 1).

| | WHO (1999) | EGIR (1999) | NCEP/ATPIII (2001) | AACE (2003) | AHA/NHLBI/ADA actualizada por NCEP/ATPIII (2004) | IDF (2005) | Definición conjunta ^a (2009) |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Número de factores de riesgo | GAA/IG/DMII o resistencia a la insulina ^b y 2 de... | Resistencia a la insulina ^b y 3 o más de... | 3 o más de... | IG/GAA con cualquiera de... | 3 o más de... | Obesidad y 2 de... | 3 o más de... |
| Obesidad | Proporción de cintura/cadera > 0.9 H, > 0.85 M o IMC > 30kg/m ² | Circunferencia de cintura ≥ 94 cm H, ≥ 80 cm M | Circunferencia de cintura ≥ 102 cm H, ≥ 88 cm M | IMC ≥ 25kg/m ² | Circunferencia de cintura ≥ 102 cm H, ≥ 88 cm M | Circunferencia de cintura ≥ 94 cm H, 90 H asiáticos, ≥ 80 cm M | Circunferencia de cintura ^d específica del grupo étnico y de la zona geográfica |
| Dislipidemia | HDL-C < 0.91 mmol/L (35 mg/dL) H, < 1.0 mmol/L (< 39 mg/dL) M TG ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) | HDL-C < 1.0 mmol/L (39 mg/dL) TG ≥ 2.0 mmol/L (177 mg/dL) o tratada | HDL-C < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) H, < 1.3 mmol/L (< 50 mg/dL) M TG ≥ 1.69 mmol/L (150 mg/dL) | HDL-C < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) H, < 1.3 mmol/L (< 50 mg/dL) M TG ≥ 1.69 mmol/L (150 mg/dL) | HDL-C < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) H, < 1.3 mmol/L (< 50 mg/dL) M TG ≥ 1.69 mmol/L (150 mg/dL) o tratada | HDL-C < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) H, < 1.3 mmol/L (< 50 mg/dL) M TG ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) o tratada | HDL-C < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) H, < 1.3 mmol/L (< 50 mg/dL) M TG ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) o tratada |
| Hiper glucemia | DMII GPA > 6.1 mmol/L (110 mg/dL) 2 h POTG > 7.7 mmol/L (140 mg/dL) | No DMII GPA > 6.1 mmol/L (110 mg/dL) | DMII GPA > 6.1 mmol/L (110 mg/dL) | No DMII GPA > 6.1 mmol/L (110 mg/dL) 2 h POTG > 7.7 mmol/L (140 mg/dL) | DMII GPA > 5.6 mmol/L (100 mg/dL) | DMII GPA > 5.6 mmol/L (100 mg/dL) | GPA > 5.6 mmol/L (100 mg/dL) o tratada |
| Hipertensión | PAS ≥ 140 PAD ≥ 90 | PAS ≥ 140 PAD ≥ 90 o tratada | PAS ≥ 130 PAD ≥ 85 | PAS ≥ 130 PAD ≥ 85 | PAS ≥ 130 PAD ≥ 85 o tratada | PAS ≥ 130 PAD ≥ 85 o tratada | PAS ≥ 130 PAD ≥ 85 o tratada |
| Componentes adicionales | Microalbuminuria ≥ 20 µg/min Albumina/creatinina ≥ 30 mg/g | - | - | Resistencia a la insulina (historial familiar, DMII, edad, etnia, estilo de vida, SOP) | - | - | - |

Tabla 1. Comparación de las diferentes definiciones del SM. ^aDefinición conjunta de la IDF, AHA/NHLBI, la Federación Mundial del Corazón, la Sociedad Internacional de Aterosclerosis y la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad. ^bSi la glucosa en ayunas es < 110mg/dL (6.1mm/L) la resistencia a la insulina se mide por clamp hiperinsulinémico-euglucémico ^cModificación a la definición de la OMS. ^dPara conocer los valores sugeridos para la circunferencia de cintura para determinar la obesidad central ver Samson & Garber (2014). **AHA:** Asociación Americana del Corazón; **GAA:** Glucosa en ayunas alterada; **GPA:** Glucosa plasmática en ayunas; **H:** en hombres; **HDL-C:** Lipoproteínas de alta densidad; **IG:** Intolerancia a la glucosa; **IMC:** Índice de Masa Corporal; **M:** en mujeres; **PAD:** Presión arterial diastólica en mm Hg; **PAS:** Presión arterial sistólica en mm Hg; **POTG:** Prueba oral de tolerancia a la glucosa; **SOP:** Síndrome de ovario poliquístico; **TG:** Triglicéridos (modificada de Samson & Garber, 2014).

Actualmente, cada una de las diferentes definiciones del síndrome reconocen entre sus componentes a la obesidad (adiposidad abdominal o indicadores de resistencia a la insulina), la hipertensión, la alteración del metabolismo de la glucosa y dislipidemia aterogénica (Samson & Garber, 2014). Además, la NCEP/ATPIII propone que para el diagnóstico de SM deben ser reconocidos por lo menos 3 de los 5 factores: 1) obesidad abdominal medida como circunferencia de cintura específica del sexo, 2) niveles de triglicéridos, 3) bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C, por sus siglas en inglés), 4) hipertensión y 5) aumento de la glucosa en ayunas (ATPIII, 2001). De esta manera, el SM puede ser interpretado no como una enfermedad, sino como un conjunto de factores de riesgo que generalmente tienen su origen en el consumo excesivo de alimentos con un alto contenido energético (una dieta hipercalórica) y un estilo de vida sedentario (Oda, 2008).

Una dieta hipercalórica se caracteriza por contener un aporte calórico mayor al requerimiento energético de un organismo (Creus-Costas & Herrera-Rodríguez, 2008). Estas dietas contienen varias combinaciones de macro y micronutrientes de entre los cuales resaltan aquellos nutrientes cuya composición molecular y metabolismo de degradación o almacenamiento les otorgan un alto valor energético. Dos principales componentes de este tipo de dietas, también llamadas *western diets*, *junk diets* o *cafeteria diets* por algunos autores, son los ácidos grasos y los carbohidratos simples (Kanoski & Davidson, 2011; Arntd et al., 2014; Martinez et al., 2017; Baker et al., 2017).

1.1.2. Síndrome metabólico y la función cognitiva

El estudio del SM ha ido en aumento a lo largo de los últimos años debido al incremento de su prevalencia en ciertos sectores de la población. Aunque el SM se relaciona principalmente con una desregulación energética general, diferentes estudios poblacionales resaltan la existencia de un daño a los dominios cognitivos en individuos con este síndrome o con algún padecimiento clínico relacionado con la desregulación metabólica.

1.1.2.1. Dominios cognitivos y trastornos neurocognitivos

El término *cognitivo* es usado ampliamente para referirse al pensamiento y a múltiples eventos relacionados con el procesamiento de la información (Sternberg & Sternberg, 2009), mientras que el término *neurocognitivo* se usa clínicamente para hacer énfasis a los sustratos neuronales que se ven alterados y que conducen a los síntomas presentes en un trastorno (Sachdev et al., 2009). Existen ciertos trastornos neurocognitivos que se caracterizan por la presencia de déficits específicos que resultan fundamentales para diagnosticar dicha condición, además de que dichos déficits suelen ser adquiridos y representan la disminución de un nivel de funcionamiento cognitivo alcanzado previamente (Sachdev et al., 2014).

Los dominios cognitivos han sido categorizados de manera diferente por varios autores y no existe un consenso general sobre las funciones que abarca cada dominio. La quinta edición del Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales (DSM-5, por sus siglas en inglés) (2013) reconoce seis principales dominios de la función cognitiva: atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, función perceptual-motora y cognición social, cada una con subdominios (fig. 1).

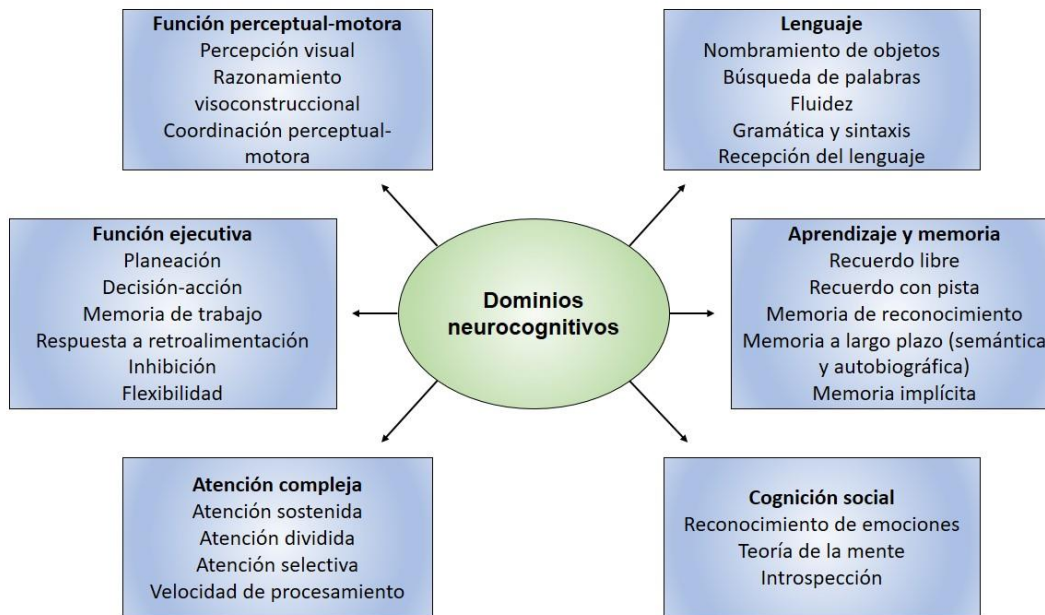


Figura 1. Dominios cognitivos. El DSM-5 define 6 dominios clave de la función cognitiva, cada uno con subdominios. Identificar qué dominios y subdominios se encuentran afectados en un individuo puede ayudar a establecer la etiología y severidad del trastorno neurocognitivo (modificado de Sachdev et al., 2014).

En los trastornos neurocognitivos existe un claro declive del nivel de funcionamiento cognitivo alcanzado previamente al evento que generó el trastorno en uno o más de los dominios cognitivos (Sachdev et al., 2014). Según la quinta edición del manual de diagnóstico y estadística de trastornos mentales, existen dos tipos de trastornos neurocognitivos: el trastorno neurocognitivo leve (TNL), antes llamado deterioro cognitivo leve, y el trastorno neurocognitivo mayor (TNM), también llamado demencia. Ambos trastornos son construcciones diagnósticas categóricas empleadas para identificar el deterioro cognitivo desde la normalidad hasta el deterioro grave. Los criterios para identificar al TNL del TNM son paralelos, diferenciándose únicamente entre la severidad de los déficits cognitivos y el deterioro funcional (Sachdev et al., 2014). De esta manera, ambos trastornos se diagnostican en afecciones en las que los déficits cognitivos son la característica principal o definitoria.

El TNL se define como un declive cognitivo de un nivel previo de desempeño en uno o más dominios cognitivos que no interfiera con la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (para criterios de diagnóstico, ver recuadro 1). El TNL no siempre es un precursor del TNM y su diagnóstico no siempre culmina en TNM ya que, si bien puede existir un declive continuo como en los trastornos neurodegenerativos, también puede permanecer estático como en un trastorno causado por una lesión cerebral traumática. Los déficits presentes en el TNL no interfieren con la capacidad de independencia en las actividades cotidianas, pero el individuo funciona a un nivel subóptimo y las tareas diarias

se vuelven más difíciles debido al uso de estrategias compensatorias para mantener dicha independencia (Sachdev et al., 2014). El criterio de funcionamiento independiente representa el punto clave para poder diferenciar entre el TNL y el TNM.

- A. Evidencia de un declive cognitivo modesto referente a un nivel previo de funcionamiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, perceptual-motor o cognición social) basada en:
 - 1. Consideración del individuo, de un experto o de la clínica sobre la existencia de un declive leve en la función cognitiva; y
 - 2. Una modesta afectación en la función cognitiva, de preferencia evaluada con pruebas neurofisiológicas estandarizadas o, en su ausencia, alguna otra prueba clínica cuantificable.
- B. Los déficits cognitivos no interfieren con la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (que son complejas actividades instrumentales de la vida diaria como pagar las cuentas o continuar con un tratamiento farmacológico, pero su realización conlleva más esfuerzo del anteriormente requerido, estrategias compensatorias o una adaptación).
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirio.
- D. Los déficits cognitivos no deben ser explicados por otro desorden mental (por ejemplo el desorden depresivo mayor o la esquizofrenia).

Recuadro 1. Criterios de diagnóstico del Trastorno Neurocognitivo Leve. (Modificado de Sachdev et al., 2014).

Diferentes sucesos en la vida de un individuo pueden influir en el desarrollo del declive cognitivo de uno o más dominios cognitivos, los cuales pueden abarcar desde lesiones cerebrales hasta la exposición a ciertas sustancias que alteren el funcionamiento normal del cerebro (Sachdev et al., 2014). Algunos estudios poblacionales sitúan al SM como un factor de riesgo de que incrementa la probabilidad hasta un 30% de desarrollar un declive cognitivo en el dominio que incluye el aprendizaje y la memoria (e. g. Oh et al., 2011; Dik et al., 2007; Shigaeff et al., 2013).

1.1.2.2. El Síndrome Metabólico como factor de riesgo para los Trastornos Neurocognitivos

Los estudios que han descrito la relación entre el SM y el daño cognitivo emplean diferentes pruebas para evaluar la función cognitiva, por lo cual existen diferencias entre los criterios utilizados para determinar si una persona padece o no algún trastorno neurocognitivo. Por otro lado, los criterios utilizados para diagnosticar SM entre estos estudios parecen ser más consistentes ya que la mayoría se apega a alguna de las definiciones clínicas actuales del síndrome (principalmente las definiciones del NCEP/ATPIII, 2001; AACE, 2003 e IDF, 2005). Debido a esta discrepancia en el diagnóstico de daño cognitivo, un metaanálisis de trabajos que relacionan al SM con el daño cognitivo puede resultar heterogéneo en cuanto a si el SM figura o no como un factor de riesgo para el desarrollo de algún trastorno neurocognitivo (Assuncao et al., 2018; Hashem & Mustafa, 2017). Sin embargo, se pueden considerar robustos los trabajos cuya diagnosis de algún trastorno neurocognitivo se base en

la utilización de múltiples pruebas cognitivas (e. g. Examen del Estado Mini-Mental, la Evaluación Cognitiva de Montreal, Prueba de Fluidez Verbal, Test del Trazo A y B, etc.) en lugar de solo una (siendo la más común el Examen del Estado Mini-Mental o MMSE por sus siglas en inglés) debido a que múltiples pruebas sondan con mayor amplitud las capacidades cognitivas (Assuncao et al., 2018).

Algunos estudios son concluyentes en el diagnóstico de TNL (e. g. Yaffe, 2007; Hashem & Mustafa, 2017), mientras que otros señalan únicamente la existencia de un declive o daño en algún dominio cognitivo (e. g. van den Berg et al., 2007, Oh et al., 2011) asociado al SM. De esta manera, la presencia de SM se asocia a un rendimiento bajo en pruebas cognitivas (MMSE y 3MS, que es una versión modificada del MMSE, principalmente) comparado con individuos que no padecen SM (Dik et al., 2007; Ghosh et al., 2015; Roriz-Cruz et al., 2007; Raffaitin et al., 2011; Yaffe et al., 2007; Viticchi et al., 2015; Liu et al., 2015). La afectación cognitiva se observa principalmente en la atención continua y alternada, velocidad de procesamiento, lenguaje, función ejecutiva, memoria de trabajo y episódica (Dik et al., 2007; Shigaeff et al., 2013; Hishikawa et al., 2016; Roriz-Cruz et al., 2007; Raffaitin et al., 2011; Rouch et al., 2014). De manera interesante, un análisis multivariado indica la existencia de una correlación entre el SM y el desempeño en pruebas de memoria episódica y de la función ejecutiva incluso después de controlar variables como el sexo, el nivel educativo, la ansiedad, los síntomas depresivos y el consumo de tabaco (Rouch et al., 2014). Además, otros estudios concluyen que un número mayor de componentes del SM se asocian con una disminución en el desempeño cognitivo, específicamente en pruebas como el MMSE (Viscogliosi et al., 2012; Roriz-Cruz et al., 2007; Liu et al., 2015), la prueba de Memoria del Listado de Palabras (Komulainen et al., 2007) y en una prueba de Sustitución de Símbolos y Dígitos (Tsai et al., 2016).

De entre los efectos individuales del SM sobre el rendimiento cognitivo, la hiperglucemia se asocia de manera más consistente con las capacidades cognitivas deficientes y con la prevalencia de TNL comparada con otros padecimientos (Dik et al., 2007; Viscogliosi et al., 2012; Yaffe et al., 2007, Liu et al., 2015). Aunque un mal desempeño en la MMSE y el riesgo de padecer TNL se relacionan de manera significativa con la obesidad central, la hipertensión y la hiperglucemia, después de contemplar variables como la edad, sexo, educación, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, IMC, historial familiar de demencia y medicación bajo prescripción; sólo la hiperglucemia se mantiene significativamente correlacionada con el diagnóstico de TNL (Liu et al., 2015). De hecho, la glucosa alta en ayunas se ha correlacionado significativamente de manera negativa con la memoria episódica, la velocidad cognitiva y la atención sostenida (Yaffe et al., 2007; Rouch et al., 2014; Tsai et al., 2016). De manera similar, los niveles de hemoglobina glicosilada se asocian con un mal desempeño en tareas de memoria visual (Katsumata et al., 2012) y niveles de insulina basal altos se relaciona con una disminución en la memoria verbal y en la atención compleja (Watts et al., 2013).

Debido al carácter multifactorial del SM, muchos estudios han descrito diferentes mecanismos por los cuales el SM podría afectar la función cognitiva. La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia causan un decremento en el uso y el metabolismo energético de la glucosa en áreas corticales (Cunnane et al., 2011), lo cual podría desencadenar un funcionamiento deficiente de estructuras relacionadas con la función cognitiva. Por otro lado, el colesterol, un componente importante en todas las membranas celulares y en la mielina, juega un papel fundamental en el mantenimiento de las funciones de los tejidos cerebrales y, según Eckert y colaboradores (2000), durante el SM existe un decremento en la fluidez de la membrana celular en neuronas hipocampales, lo cual se puede relacionar con déficits de memoria. Otra desregulación en los lípidos, la hipertrigliceridemia, cambia la presión sanguínea en el cerebro debido al incremento en la viscosidad sanguínea, lo cual puede afectar la función cognitiva (Koenig et al., 1992). También se ha reportado que la hiperglicemia disminuye la secreción de acetilcolina en neuronas de la corteza cerebral y la pérdida de neuronas en la corteza cerebral debido a una disminución en los niveles de glucosa en las células, culminando en un decremento en la función cognitiva (Geerlings et al., 2010; Balakrishnan et al., 2009). Según el enfoque del estudio, algunos autores les otorgan más peso a ciertos signos diagnosticados en el SM que a otros, sin embargo, es probable que la forma en la que el SM afecte la función cognitiva sea mediante múltiples mecanismos.

Los estudios anteriores sitúan al SM, y de entre sus componentes principalmente a la hiperglucemia, como un factor de riesgo para el deterioro cognitivo, además de mostrar que un número mayor de afecciones en el SM se asocia a un menor rendimiento en pruebas cognitivas. De entre los dominios que se ven afectados por el SM resalta el dominio del aprendizaje y la memoria, el cual se mantiene constante en la correlación existente entre el SM y el deterioro cognitivo o TNL (Oh et al., 2011; Hashem & Mustafa, 2017; Assuncao et al., 2018). Además, el deterioro de la memoria episódica causada por el SM ocasiona que un individuo funcione a un nivel subóptimo y que las tareas cotidianas se vuelvan más difíciles debido al uso de estrategias compensatorias para sobreponerse a dicho deterioro, disminuyendo así su la calidad de vida (Assuncao et al., 2018).

1.2. Aprendizaje y memoria

El aprendizaje y la memoria son funciones cognitivas que han sido estudiadas bajo diferentes enfoques a lo largo del tiempo y pueden ser descritas a nivel conductual, fisiológico y molecular (Stuchlik, 2014). La integración de trabajos moleculares y celulares con estudios electrofisiológicos y conductuales resulta fundamental para un mejor entendimiento de estas funciones (Qureshi & Mehler, 2013). De esta manera, una aproximación conductual del aprendizaje y la memoria requiere de una explicación a nivel celular y visceversa (McGaugh, 2000). Debido a ello, la mayoría de los trabajos enfocados a tratar patologías relacionadas con el aprendizaje y la memoria parten de afectaciones cognitivas reconocidas en tareas conductuales específicas para culminar en la descripción de desregulaciones a nivel fisiológico, celular y molecular (Xia & Storm, 2012).

El aprendizaje es el proceso por el cual un organismo adquiere información acerca del mundo que lo rodea (Wheeler et al., 2000; Brem et al., 2014), mientras que la memoria es el proceso por el cual dicha información es codificada, almacenada y posteriormente recuperada (Squire, 2004). La memoria puede ser clasificada en memoria explícita o memoria implícita dependiendo de cómo la información es almacenada y recuperada (Squire, 2013); y en memoria a largo y a corto plazo según su duración (James, 1980; McGaugh, 2000; Kandel et al., 2013).

La memoria implícita, también conocida como memoria no declarativa, motora o procedimental, es aquella que puede ser recuperada sin un esfuerzo consciente de recordar (Squire, 2004). Este tipo de memoria involucra hábitos y habilidades motoras o perceptuales y no requieren de procesos cognitivos complejos como la comparación o evaluación ya que sólo se responde a un estímulo o señal y no hay un esfuerzo consciente de recordar algo. Este tipo de memoria es más rígida y se encuentra estrechamente relacionada a las condiciones originales del estímulo bajo las cuales ocurrió el aprendizaje (Cohen & Squire, 1980). Por otro lado, la memoria explícita o declarativa involucra el conocimiento fáctico de personas, lugares y cosas y lo que significan estos hechos. En este tipo de memorias hay un esfuerzo consciente y deliberado por recordar (Cohen & Squire, 1980; Kandel et al., 2013). La memoria explícita es altamente flexible e implica la asociación de múltiples bits de información y, según Tulving y Schacter (1990), se puede clasificar a su vez como episódica (eventos y experiencias personales) y semántica (hechos) (fig. 2).

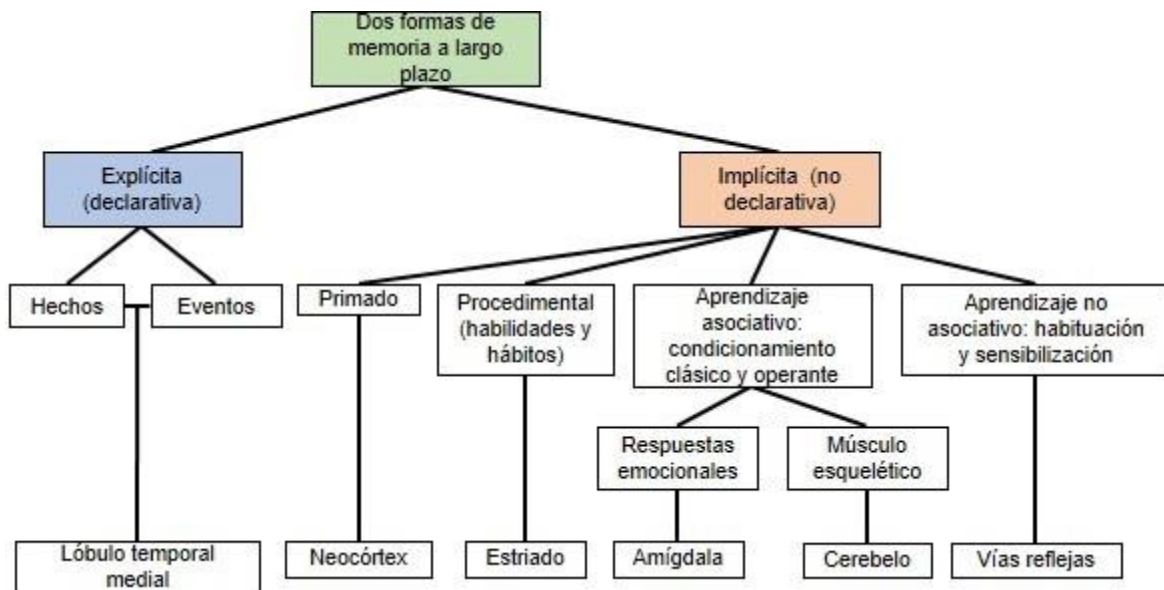


Figura 2. Diferentes tipos de memoria. La memoria puede ser clasificada como memoria explícita o implícita (modificado de Kandel et al., 2013).

La memoria, al igual que otras funciones cognitivas, se relacionan con el funcionamiento de circuitos neuronales específicos y envuelve diferentes regiones del cerebro, las cuales difieren en importancia dependiendo del tipo de memoria (Wheeler et al.,

2000; Jonides et al., 2008; Brem et al., 2014; Kandel et al., 2013). Ciertas regiones son más importantes para la memoria explícita que para la memoria implícita y viceversa (fig. 2). Además, estas estructuras se encuentran involucradas de forma diferente en las tres etapas principales de la memoria: la adquisición (cuando la información es obtenida del mundo exterior), la consolidación (cuando la información es almacenada) y la evocación (cuando la información es recordada) (Bear et al., 2009; Kandel et al., 2013).

Diferentes estudios sugieren que el conocimiento almacenado como memoria explícita es adquirido en un inicio a través del procesamiento en una o más de las tres cortezas de asociación polimodal (corteza prefrontal, límbica y parietal-occipital-temporal) que sintetizan la información visual, auditiva y somática (Davis & Squire, 1984; Wheaton & Hallett, 2007). De allí, la información se transmite en serie a las cortezas parahipocampal y perirrinial, luego a la corteza entorrinal, el giro dentado, el hipocampo, el subículo y finalmente regresa a la corteza entorrinal (Squire, 1984; Miller & Cohen, 2001; D'Esposito, 2007; Mitchell & Johnson, 2009). De la corteza entorrinal la información es enviada de vuelta a las cortezas perirrinial y parahipocampal y finalmente regresa a las áreas de asociación polimodal y unimodal, donde la información es almacenada a largo plazo (fig. 3) (Davis & Squire, 1984; Wheaton & Hallett, 2007; Kandel et al., 2013).

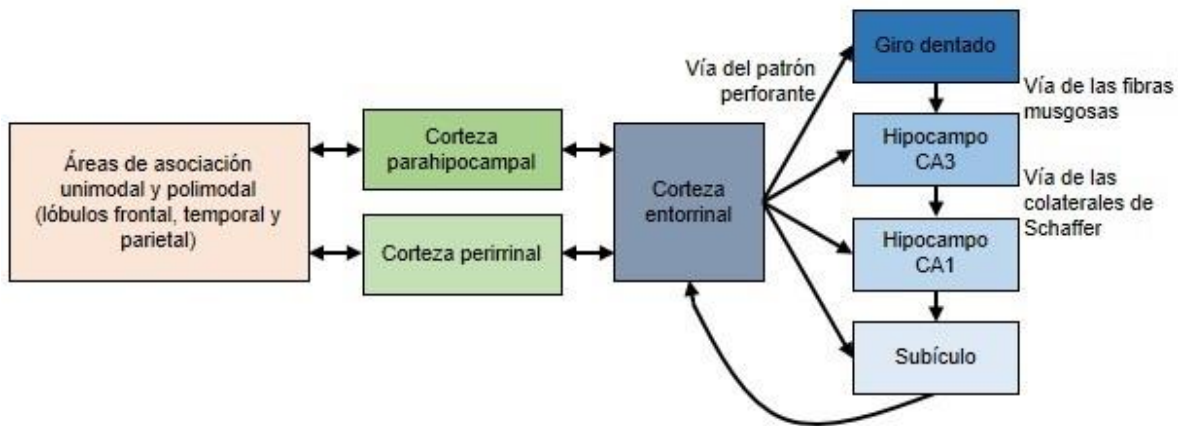


Figura 3. Las vías de entrada y salida de la formación hipocampal. (Modificado de Kandel et al., 2013).

Las regiones del lóbulo temporal medial juegan roles diferentes en el almacenamiento de la memoria explícita (Postle, 2006). El hipocampo se ha descrito como una estructura fundamental para la formación de la memoria espacial, la memoria contextual y la memoria de reconocimiento (Bird & Burgess, 2008; Jacoby & Dallas, 1981; O'Reilly & Norman, 2002). Además, el hipocampo ha sido descrito como una estación temporal para la formación de la memoria a largo plazo en el cual se median los pasos iniciales hacia el almacenamiento definitivo (Davis & Squire, 1986; Squire, 2004; Kandel et al., 2013), siendo las áreas de asociación polimodal y unimodal de la corteza las que almacenan a largo plazo los eventos

episódicos y semánticos (Kandel et al., 2013). Debido a ello, el hipocampo ha sido ampliamente estudiado con el objetivo de entender los mecanismos moleculares que subyacen al aprendizaje y la memoria.

1.2.1. Mecanismos moleculares del aprendizaje y la memoria y de la potenciación a largo plazo (LTP)

El proceso en el cual la información es codificada a nivel celular en cualquier tipo de memoria se puede interpretar como un cambio en las propiedades neuronales, tales como la excitabilidad de la membrana y la fuerza sináptica que contribuyen a fortalecer o debilitar una sinapsis, es decir, a incrementar o disminuir la eficiencia sináptica (Purves et al., 2001). Además, estos cambios involucran múltiples mecanismos celulares en neuronas individuales que son mediados por sistemas de segundos mensajeros y cuya finalidad es mantener dichos cambios a lo largo del tiempo, incrementando o disminuyendo la fuerza sináptica (Baltaci et al., 2019). La forma en la que estos cambios se mantienen en la memoria a largo plazo puede requerir de la síntesis de nuevas proteínas (Bartlett et al., 2007), mientras que en la memoria a corto plazo no se requiere de una síntesis proteica sino únicamente de modificaciones postraduccionales (Hanley, 2010; Squire, 2013). Dichos cambios ocurren en las diferentes regiones del cerebro asociadas a los diferentes tipos de memoria y uno de los modelos más utilizados para el estudio de la memoria es la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés).

Es ampliamente aceptado que la formación de la memoria depende de cambios en la eficiencia sináptica que permiten fortalecer o debilitar asociaciones entre neuronas. Además, se cree que estos cambios plásticos durante la formación de la memoria son necesarios para el almacenamiento de la información. (Clark et al., 2002). Desde que la LTP fue descrita por primera vez en el hipocampo de conejos (Lømo, 1966) hasta la fecha, diferentes trabajos han contribuido a un mejor entendimiento de los mecanismos plásticos que subyacen al fortalecimiento de las conexiones sinápticas durante la memoria (Roberts & Glanzman, 2003; Lynch, 2004; Müller et al., 2007; Kandel, 2013). La plasticidad neuronal que está detrás de este fortalecimiento radica en la capacidad de las neuronas de cambiar estructural y funcionalmente sus conexiones sinápticas en función de la actividad (von Benhardi et al., 2017); y debido las propiedades plásticas de todas las neuronas, algunos autores sugieren que es posible inducir LTP en todas las áreas del sistema nervioso (Abraham, 2008; Citri & Malenka, 2008). Sin embargo, de todas las estructuras en las que se ha descrito la LTP, el hipocampo ha sido la más estudiada y mejor caracterizada de todas (Lømo, 1966; Bliss & Lømo, 1973; Benke et al., 1998; Lauri et al., 2006; Kandel et al., 2013).

El hipocampo cuenta con tres vías importantes: 1) la vía del patrón perforante (que se proyecta desde la corteza entorrinal hasta las células granulares del giro dentado); 2) la vía de las fibras musgosas (que contiene los axones de las células granulares y se extiende hacia las células piramidales en la región CA3 del hipocampo); y 3) la vía de las colaterales de Schaffer (que consiste en las colaterales excitadoras de las células piramidales en la región

CA3 y termina en las células piramidales de la región CA1) (Benke et al., 1998; Lauri et al., 2006) (fig. 4). En 1973, Timothy Bliss y Terje Lømo descubrieron que cada una de estas vías responde de manera particular a un estímulo eléctrico dependiendo de su actividad previa. Un tren de estimulación breve de alta frecuencia en cualquiera de las tres vías incrementa la amplitud y la pendiente de los potenciales excitatorios postsinápticos (PEPS) en las neuronas postsinápticas e incrementa la amplitud y la pendiente de la espiga poblacional (descarga sincrónica de diferentes neuronas). Este incremento persistente en la fuerza sináptica inducido por un tren de estimulación de alta frecuencia en las neuronas presinápticas de una vía es llamado LTP (Lømo, 1966; Bliss & Lømo, 1973; Squire, 2013; Kandel et al., 2013). Según diferentes autores, los mecanismos que subyacen a la LTP no son los mismos en las tres vías (Paradiso et al., 2007; Bliss & Collingridge, 1993; Purves et al., 2001; Kandel et al., 2013).

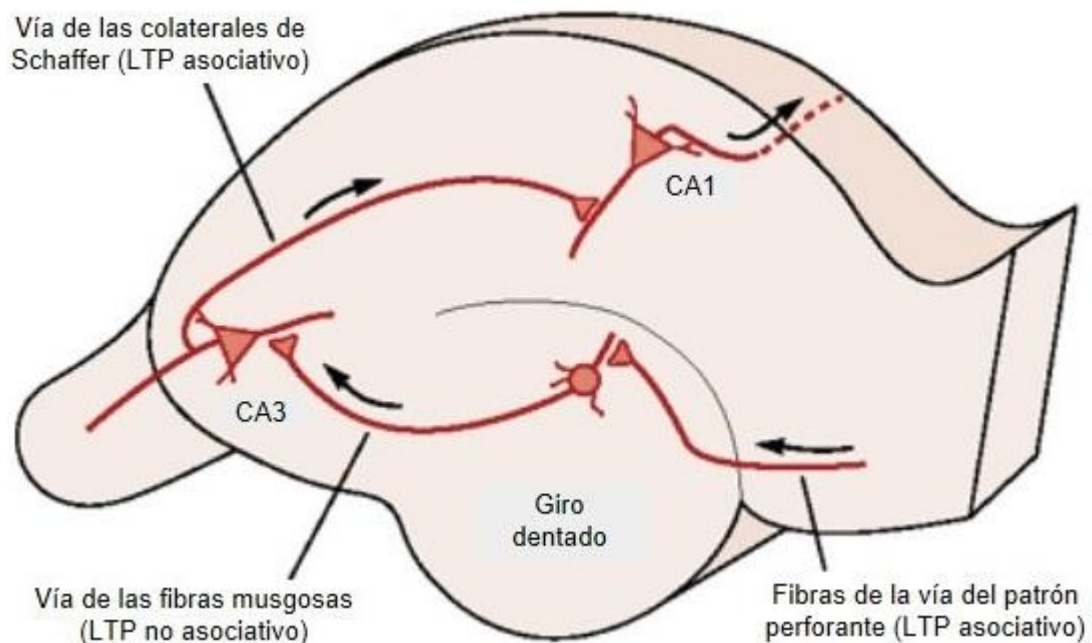


Figura 4. Las tres principales vías en el hipocampo. Las flechas indican la dirección del impulso eléctrico. La vía del patrón perforante, cuyo origen es la corteza entorrinal, forma conexiones excitatorias con las células granulares del giro dentado. Las células granulares dan lugar a axones que forman la vía de las fibras musgosas, las cuales conectan con las células piramidales en el área CA3 del hipocampo. Las células de CA3 proyectan axones a la región CA1, formando la vía de las colaterales de Schaffer. El LTP es no asociativo sólo en la vía de las fibras musgosas y asociativo en las otras dos vías (modificado de Kandel, 2013).

La LTP puede ser dividido en asociativa y no asociativa dependiendo de la importancia del glutamato (Paradiso et al., 2007; Kandel et al., 2013). En la LTP no asociativa, las terminales de la vía de las fibras musgosas liberan glutamato como neurotransmisor, el cual se une a sus receptores ionotrópicos (NMDA, AMPA y kainato) y metabotrópicos (mGluRs) en las neuronas postsinápticas de CA3. Sin embargo, en esta vía

los receptores NMDA tienen un rol menor en la plasticidad sináptica ya que se ha demostrado que bloquear estos receptores o el influjo de Ca^{2+} en la postsinapsis afecta en menor medida la LTP (Herring & Nicoll, 2016). En esta vía, para que ocurra la LTP resulta más relevante el influjo de Ca^{2+} en la presinapsis después de la estimulación de alta frecuencia. Parece ser que el influjo de Ca^{2+} activa a la adenilato ciclasa dependiente de calmodulina/ Ca^{2+} que incrementa el nivel de adenosil monofosfato cíclico (AMPC) y activa a la proteína cinasa A (PKA) en las neuronas presinápticas. La PKA actúa a lo largo de tres vías: 1) la subunidad catalítica fosforila los canales permeables a K^+ , disminuyendo la corriente de K^+ . Esto prolonga el potencial de acción e incrementa el flujo de Ca^{2+} , aumentando la liberación de neurotransmisor; 2) las vesículas que contienen el neurotransmisor se movilizan a la zona activa de liberación vesicular y la eficiencia de la maquinaria de liberación exocítica es potenciada; y 3) los canales de Ca^{2+} se abren por más tiempo, incrementando la liberación de neurotransmisor. Además, la LTP en esta vía es regulada por inputs noradrenérgicos que modulan los cambios mediante la activación de sus receptores β -adrenérgicos, los cuales activan la adenilato ciclasa (Herring & Nicoll, 2016; Kandel, 2013).

La LTP asociativa requiere de la activación de los receptores NMDA y ocurre en las vías del patrón perforante al giro dentado y en las colaterales de Schaffer (Purves et al., 2001; Kandel et al., 2013). Este tipo de LTP se caracteriza por tres propiedades: cooperatividad, asociatividad y especificidad de la entrada (Herring & Nicoll, 2016). La cooperatividad se refiere a la activación conjunta de varios axones aferentes para que ocurra la LTP. Esto se debe a que el canal del receptor NMDA permite la entrada de Ca^{2+} sólo cuando el glutamato se une a su sitio de unión y cuando el potencial de membrana de la neurona postsináptica se despolariza lo suficiente por el disparo cooperativo de varios axones aferentes y expulsa el Mg^{2+} que bloquea el poro del canal (fig. 5). Sólo al expulsarse el Mg^{2+} , el receptor NMDA en la neurona postsináptica se vuelve permeable al Ca^{2+} . La afluencia de Ca^{2+} inicia la mejora persistente de la transmisión sináptica mediante la activación de dos proteínas cinasas de serina-treonina dependientes de Ca^{2+} : 1) la proteína cinasa dependiente de Ca^{2+} /calmodulina, la cual fosforila los receptores AMPA aumentando su sensibilidad al glutamato y promueve la inserción de nuevos receptores AMPA en la membrana; y 2) la proteína cinasa C (PKC), así como consecuentemente la PKA y la proteína cinasa de tirosinas Fyn. Se cree que tanto la PKC como Fyn contribuyen a la liberación de mensajeros retrógrados que actúan sobre las proteínas cinasas en la terminal presináptica para el mejoramiento de la liberación del neurotransmisor, contribuyendo a la LTP (Paradiso et al., 2007; Purves et al., 2001; Kandel et al., 2013; Herring & Nicoll, 2016) (fig. 5).

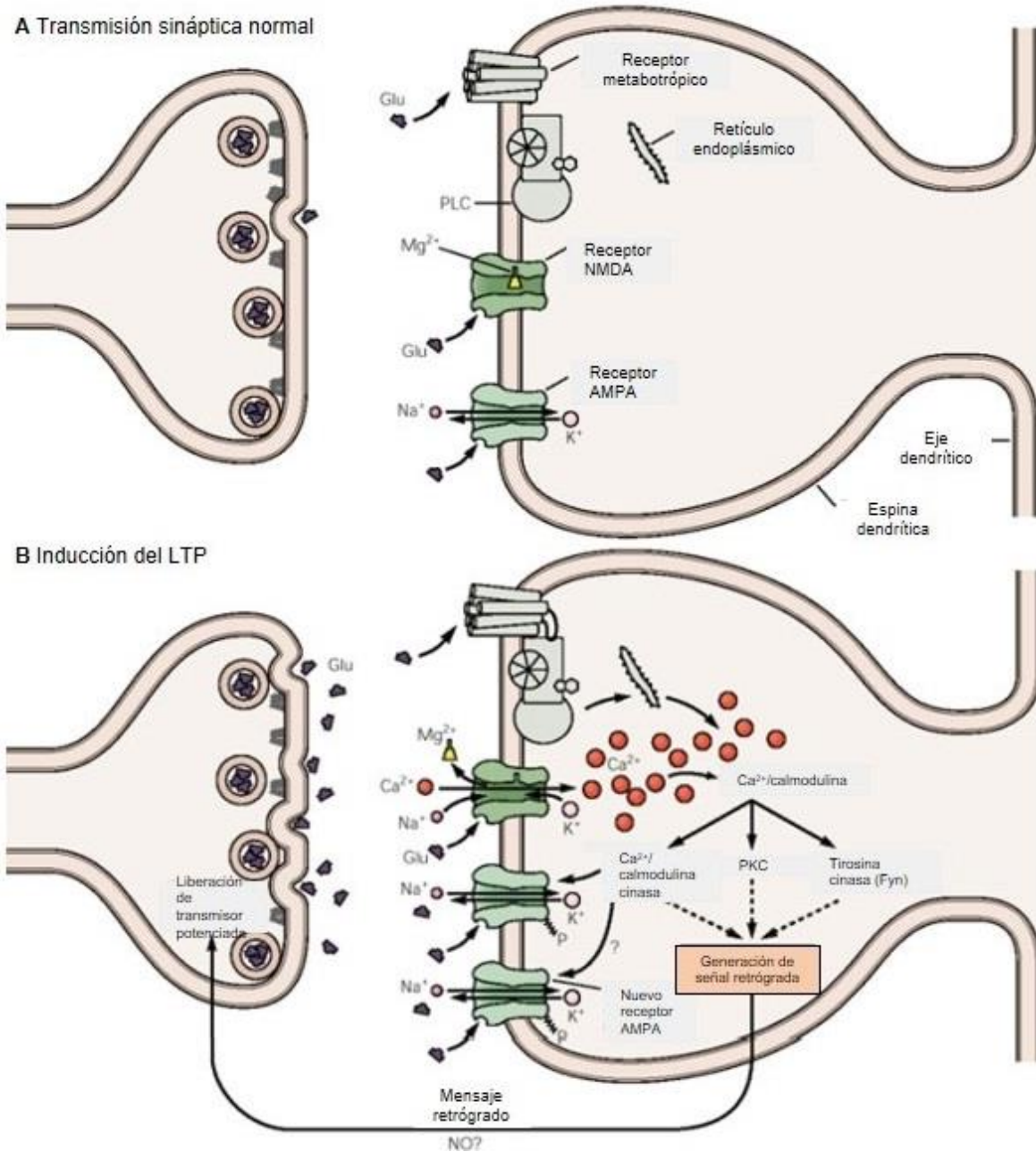


Figura 5. Modelo de inducción de la fase temprana de la LTP. De acuerdo con este modelo, los receptores NMDA y AMPA están localizados cerca unos de otros en las espinas dendríticas. **A.** Durante la transmisión sináptica normal, el glutamato es liberado de las terminales presinápticas y actúan en ambos receptores, NMDA y AMPA. El flujo de K⁺ y Na⁺ ocurre sólo a través de los receptores AMPA ya que los receptores NMDA se encuentran bloqueados por Mg²⁺ cuando la membrana está en reposo. **B.** Cuando la membrana postsináptica es despolarizada por la acción de los receptores AMPA, como ocurre durante un tren de alta frecuencia, la despolarización expulsa el Mg²⁺ del receptor NMDA permitiendo la entrada de Ca²⁺ a través de este canal. El aumento de Ca²⁺ en la espina dendrítica activa las proteínas cinasas dependientes de Ca²⁺ (proteína cinasa

dependiente de Ca^{2+} y PKC) y la proteína cinasa fyn, las cuales inducen la LTP (obtenido de Kandel, 2013).

La asociatividad indica la acción concomitante de las células presinápticas y postsinápticas para la despolarización adecuada de la célula postsináptica. Para iniciar el flujo de Ca^{2+} en la neurona postsináptica, se requiere de una entrada presináptica lo suficientemente fuerte para que la neurona presináptica se despolarice (Meng et al., 2003; Brem et al., 2014). La especificidad de la entrada enfatiza el hecho de que la LTP asociativa requiere un disparo simultáneo tanto en la neurona presináptica como en la postsináptica, lo cual cumple el principio de Donald Hebb (1949) “cuando un axón de una célula A... excita a una célula B y repetida o persistentemente participa en su activación, algún proceso de crecimiento o cambio metabólico toma lugar en una o en ambas células, de modo que la eficiencia de A como una célula que activa a B, aumenta”. De esta forma, la cooperatividad de varios axones presinápticos, los disparos simultáneos en neuronas presinápticas y postsinápticas y la facilitación presináptica dependiente de la actividad constituyen las principales características de la LTP asociativa (Kandel, 2013; Squire, 2013).

En la LTP existen diferentes fases que corresponden a los cambios celulares que ocurren durante y después de la estimulación de alta frecuencia. Un tren de estímulo produce una fase temprana a corto plazo de LTP que dura de 1 a 3 horas que no requiere de la síntesis proteica (Frey et al., 1993; Abel et al., 1997; Baltaci et al., 2019). Cuatro o más trenes de alta frecuencia (tetanización) inducen una fase más persistente de la LTP que dura por lo menos 24 horas y requiere de la síntesis proteica y de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) (Kandel, 2001; Lisman, 2012; Nicoll, 2017). Los mecanismos de la fase temprana (a corto plazo) de la LTP son diferentes entre la LTP asociativa y la no asociativa, mientras que los mecanismos de la fase tardía (a largo plazo) en los dos tipos de LTP parecen ser similares (Kandel et al., 2013; Baltaci et al., 2019). En la fase tardía de la LTP se requiere de la síntesis de ARNm y de proteínas.

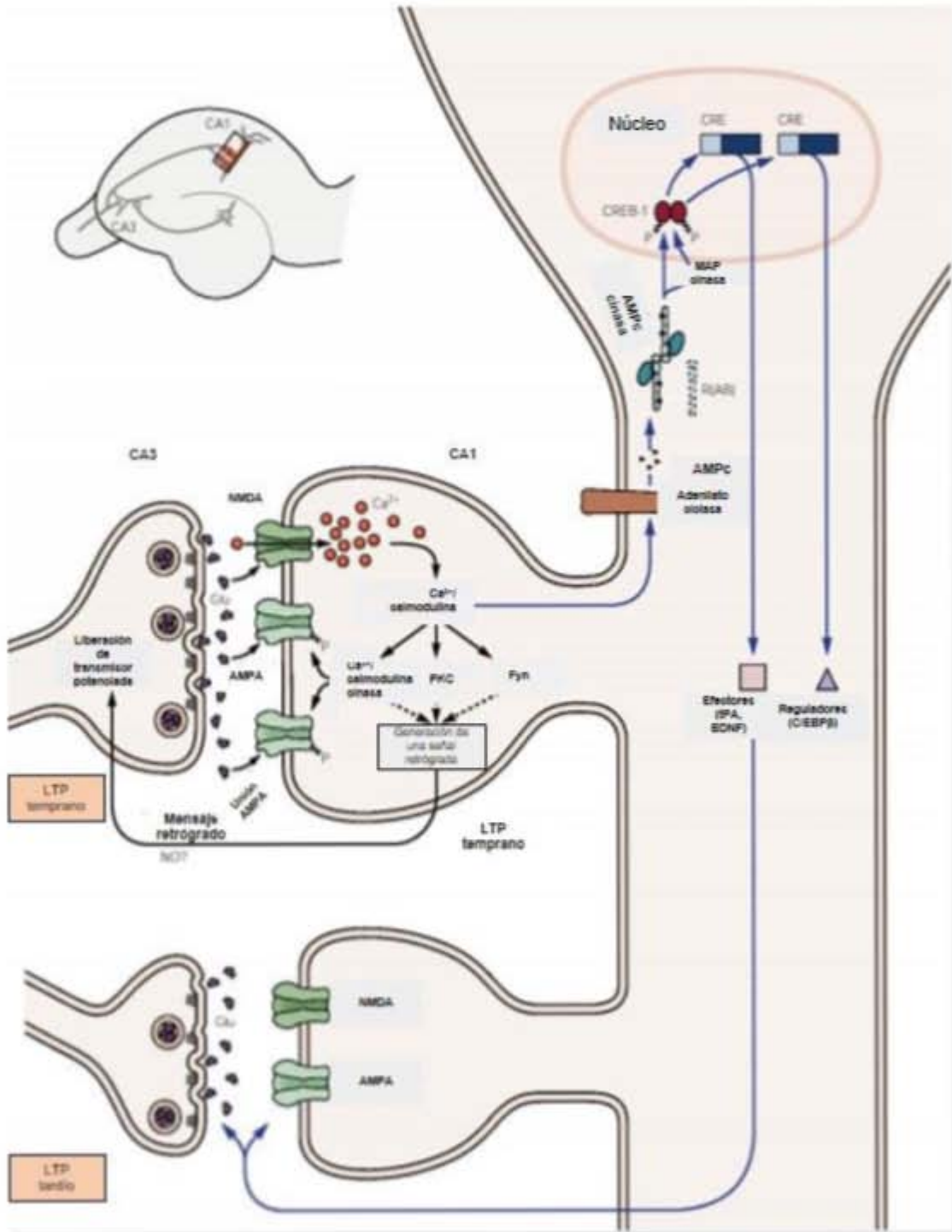


Figura 6. Modelo de la fase temprana y tardía de la LTP. Un único tren de potenciales de acción conduce a una fase temprana de la LTP tras activar a los receptores NMDA, los cuales permiten la entrada de Ca^{2+} en la célula postsináptica y la activación de segundos mensajeros. Tras una tetanización, el influjo de Ca^{2+} recluta una adenilato ciclasta que activa la proteína cinasa dependiente de AMPc (AMPC cinasa) la cual se transloca al núcleo y fosforila a la proteína CREB, la

cual a su vez activa los targets que originan cambios estructurales. La adenilato ciclasa puede ser modulada por inputs dopaminérgicos y adrenérgicos. **BDNF**: Factor neurotrófico derivado del cerebro; **C/EBP β** : Factor de transcripción; **P**: Fosfato; **R(AB)**: Dominante negativo PKA; **tPA**: Activador de plasminógeno tisular (obtenido de Kandel, 2013).

En la fase temprana de la LTP se produce un cambio en el número de contactos sinápticos, en el número de zonas activas o el número máximo de vesículas liberadas con cada potencial de acción. La fase temprana de la LTP representa un cambio funcional, un aumento en la probabilidad de liberación del transmisor sin cambios estructurales (Baltaci et al., 2019). Durante la fase tardía de la LTP ocurre un incremento en el número de sitios de liberación presináptica, así como nuevos sitios en los que se sitúa un mayor número de receptores postsinápticos, lo cual requiere de una síntesis proteica que implica crecimiento dendrítico y el incremento en el número de canales iónicos (fig. 6) (Kandel, 2013).

La LTP, entendida como un modelo de plasticidad neuronal que ha sido empleado para explicar los mecanismos moleculares subyacentes al aprendizaje y la memoria, puede verse afectado por el funcionamiento anormal de los receptores involucrados en su inducción y/o mantenimiento o por una alteración en la liberación de neurotransmisores.

1.3. Efecto de una dieta hipercalórica sobre el aprendizaje y la memoria en modelos animales

Los modelos animales empleados para describir los efectos de una dieta hipercalórica sobre el aprendizaje y la memoria son principalmente murinos y la composición de dichas dietas incluye a los ácidos grasos, tanto ácidos grasos monoinsaturados como ácidos grasos insaturados, y carbohidratos simples, ya sea mezclados o por separado, dependiendo de los criterios de cada estudio (Greenwood & Winocur, 2001; Jurdak & Kanarek, 2009; Murray et al., 2009; Kanoski & Davidson; 2011; Marron et al., 2013; Hernández-Ramírez, 2017). Muchos trabajos evalúan parámetros metabólicos tales como los niveles de glucosa, insulina y lípidos en sangre, peso corporal y grasa epididimal y peripancreática entre otros, que denotan la desregulación metabólica causada por el consumo crónico de estas dietas (Jurdak & Kanarek, 2009; Kanoski & Davidson; 2011; Hernández-Ramírez, 2017). Debido a ello, la mayoría de los trabajos aquí presentados evalúan el efecto de las dietas hipercalóricas sobre el aprendizaje y la memoria a través de sus consecuentes desregulaciones metabólicas.

1.3.1. Modelos animales

La hipótesis de que el consumo de cierto tipo de ácidos grasos y azúcares simples conlleva a un declive cognitivo mediante una desregulación energética ha sido apoyada por diferentes estudios y, de entre las pruebas conductuales realizadas, las que evidencian una clara afectación en la memoria de animales tratados con una dieta hipercalórica son las pruebas que dependen del hipocampo (Jurdak & Kanarek, 2009; Murray et al. 2009; Kanoski & Davidson, 2011; Hernández-Ramírez, 2017; Hernández-Ramírez et al., 2019). Además, un mal desempeño en estas pruebas han sido consideradas por mucho tiempo como indicadores

de una disfunción hipocampal, tales como el laberinto acuático de Morris (MWM, por sus siglas en inglés), el laberinto de T, el laberinto acuático radial (Kanoski & Davidson, 2011), el laberinto radial de 8 brazos (Greenwood & Winocur, 1990), la prueba de memoria de reconocimiento de objetos en lugar (OLM, por sus siglas en inglés) (Hernández-Ramírez, 2017) y la prueba de memoria de reconocimiento de objeto (ORM, por sus siglas en inglés) (Jurdak & Kanarek, 2009). Estas pruebas coinciden en el hecho de que el roedor debe aprender la posición espacial de una plataforma, una salida, un sitio en particular o de un objeto.

Jurdak y Kanarek (2009) suministraron una dieta alta en carbohidratos (sacarosa 32%) a ratas macho Long-Evans por ocho semanas y evaluaron el desempeño cognitivo usando la prueba de ORM. Esta prueba conductual se basa en la tendencia de las ratas a explorar objetos novedosos comparados con objetos familiares. La prueba se divide en dos fases, en la primera las ratas son familiarizadas con dos objetos y en la segunda a las ratas se les presentan nuevamente dos objetos, uno familiar y uno novedoso. La falta de un mayor tiempo de exploración del objeto novedoso en comparación con el familiar puede ser interpretado como un déficit de memoria (Jurdak et al., 2008; Jurdak & Kanarek, 2009). Las ratas a las que se les suministró la solución de sacarosa en adición a una dieta normocalórica mostraron una afectación en el aprendizaje y la memoria durante la realización de la tarea, en comparación con las ratas que únicamente tenían una dieta normocalórica. Un dato interesante de este estudio es que, entre ambos grupos de ratas, las controles y las tratadas, no hubo diferencias significativas en cuanto al peso corporal. Estos datos sugieren que una dieta alta en sacarosa puede afectar el desempeño cognitivo independientemente de sus efectos en el desarrollo de obesidad (Kanoski & Davidson, 2011).

Utilizando algunas de estas pruebas dependientes del hipocampo, otros estudios han evaluado la memoria espacial en roedores sometidos a una dieta hipercalórica, incluso durante un periodo de tiempo corto. Murray y colaboradores (2009) encontraron que ratas sometidas por 9 días a una dieta alta en sacarosa muestran errores significativos en la memoria espacial al realizar una prueba apetitiva de laberinto radial de brazos, comparadas con ratas controles. Kanoski y Davidson (2010) encontraron que una dieta alta en sacarosa suministrada solo por 72 horas afecta la memoria de trabajo y de referencia en ratas a las cuales se les realizó una prueba que requería aprender señales espaciales. Por el contrario, las ratas tratadas con la dieta alta en sacarosa parecen no tener problemas al aprender la tarea cuando ésta depende de señales no espaciales. Los déficits en la memoria de trabajo y de referencia en la realización de la tarea dependiente de señales no espaciales aparecen solo 60 días después de la dieta.

Debido a esto, y a que otros estudios de este mismo grupo de investigación reportan que a ratas a las que se les ha removido el hipocampo no muestran déficits en la memoria de referencia no espacial (Kanoski & Davidson, 2011), los resultados de Kanoski y Davidson (2010) sugieren que el consumo prolongado de una dieta hipercalórica puede afectar tanto

los procesos de memoria dependiente de hipocampo como los de la memoria no dependiente del hipocampo, mientras que la memoria dependiente de hipocampo se ve afectada casi inmediatamente después del consumo de una dieta hipercalórica. Además, tanto los trabajos de Murray y colaboradores (2009) como los de Kanoski y Davidson (2010), muestran que los déficits en la memoria de referencia espacial y la memoria de trabajo ocurren antes de una ganancia de peso significativa.

1.3.2. Posibles causas del deterioro cognitivo por consumo de dietas hipercalóricas

El consumo de una dieta hipercalórica puede producir cambios neurofisiológicos que afectan directa o indirectamente al hipocampo. Estos cambios incluyen la desregulación en la señalización de la insulina (Mielke et al., 2006; Pathan et al., 2018; McNay et al., 2010; Kanoski & Davidson, 2011), la reducción en los niveles de neurotrofinas (Molteni et al. 2002; Stranahan et al., 2008; Kanoski et al., 2007; Fanselow & Dong, 2010), neuroinflamación (Pistell et al., 2010; White et al. 2009; Bilbo & Stang, 2010; Gustafson et al., 2007), alteraciones en la integridad estructural de la barrera hematoencefálica (BHE) (Kanoski & Davidson, 2011; Banks et al., 2008;) y cambios en los sistemas de neurotransmisión (Valladolid-Acebes et al., 2012; Farr et al., 2008). Sin embargo, estudios recientes han perfilado a la desregulación de ciertos neurotransmisores como el vínculo entre las desregulaciones metabólicas y el daño cognitivo (Nyguyen et al., 2017; Hernández-Ramírez et al., 2019)

1.3.2.1. Sistemas de neurotransmisión

El correcto funcionamiento del hipocampo y su consecuente repercusión en ciertas tareas conductuales requiere de una adecuada transmisión sináptica. Los principales sistemas de neurotransmisión presentes en el hipocampo que se encuentran involucrados en el aprendizaje y la memoria son el glutamato, el ácido γ -aminobutírico (GABA), la dopamina, la acetilcolina, la serotonina y la norepinefrina (Myhrer, 2003). Se ha hipotetizado que un desbalance nutricional causado por una dieta hipercalórica pueda afectar a ciertos sistemas de neurotransmisión, de entre los cuales destacan el glutamato (Valladolid-Acebes et al., 2012; Farr et al., 2008) y la dopamina (Nyguyen et al., 2017; Hernández-Ramírez et al., 2019).

1.3.2.1.1. Sistema glutamatérgico

El glutamato es fundamental en la regulación de las sinapsis excitatorias en el sistema nervioso central (SNC) y su eficacia depende del tiempo de permanencia en el espacio sináptico después de ser liberado, de la duración de la activación de sus receptores postsinápticos y de su recaptura por medio de los transportadores de glutamato neuronales y gliales (Pita-Almenar et al., 2006; Tzingounis & Wadiche, 2007).

La glucosa, que traspasa la BHE a través de los transportadores de glucosa (GLUTs) (Jurcovicova, 2014), es el principal precursor del glutamato. Una vez en el espacio

intracelular y a través la glucólisis, la glucosa es convertida a ácido pirúvico, el cual posteriormente entra al ciclo de Krebs para generar α -cetoglutarato que es transaminado al recibir un grupo amino de un donador de aminoácidos de cadena ramificada (e. g. leucina, isoleucina, valina) y varios donadores de grupo amino (e. g. aspartato, GABA y alanina) (Pellerin & Magistretti, 2004). Además de ser un neurotransmisor excitador muy importante, el glutamato también es el precursor metabólico del neurotransmisor GABA (Shen et al., 1999).

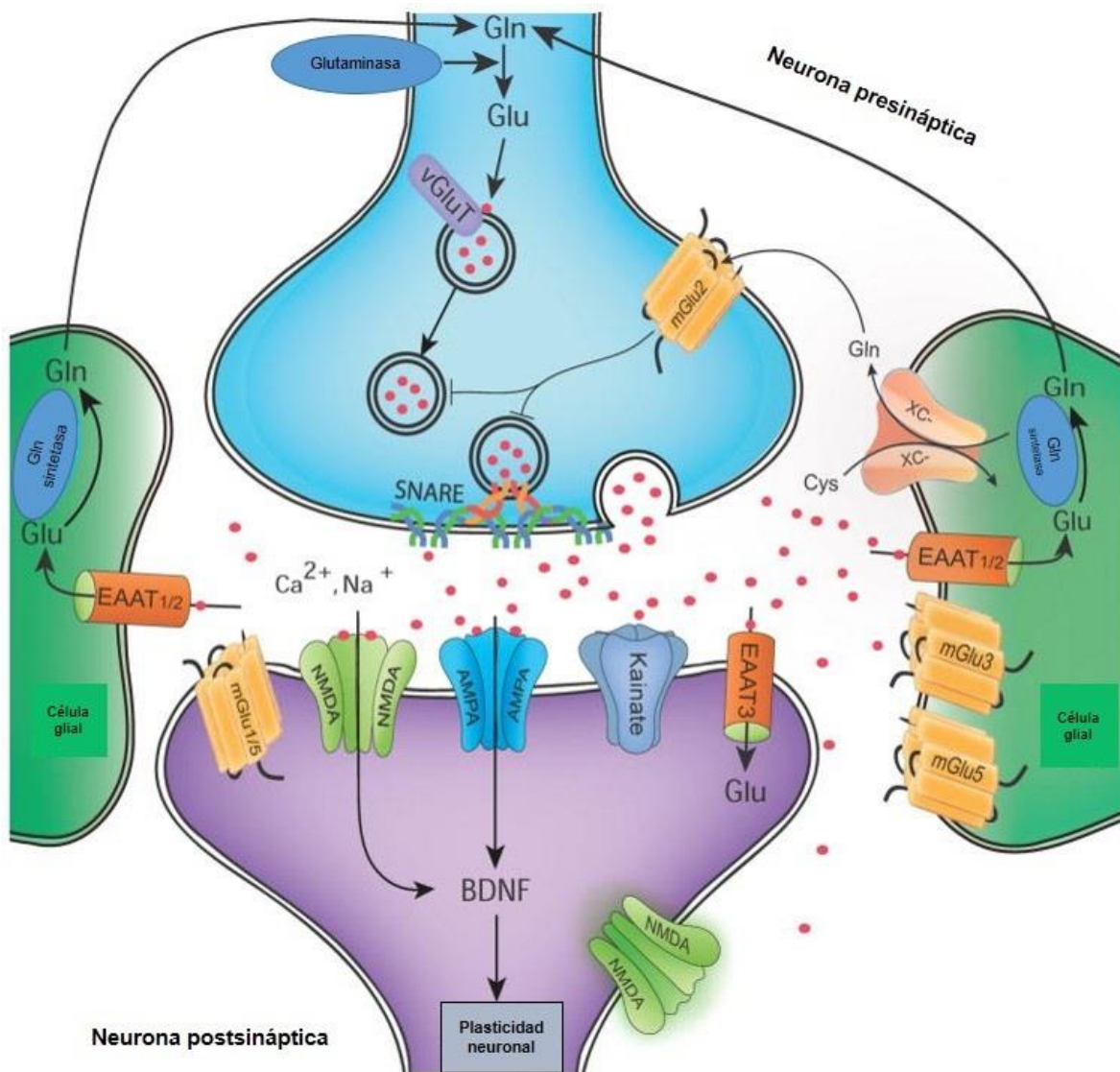


Figura 7. Neurotransmisión glutamatergica. Altas concentraciones de glutamato extracelular promueven la actividad prolongada de sus receptores causando un daño a las neuronas postsinápticas llamado excitotoxicidad. Debido a esto, un control fisiológico preciso es mantenido en el SNC de los mamíferos. La glutamina (Gln) es convertida a glutamato (Glu) por la glutaminasa. El glutamato es empaquetado en vesículas presinápticas por los vGLUTs y su liberación es dependiente del voltaje a través de la interacción de las vesículas con las SNAREs. El glutamato liberado es reciclado por los transportadores de aminoácidos excitadores (EAATs). En astrocitos, el

glutamato es convertido a glutamina por la *glutamina sintetasa* (*Gln sintetasa*) y expulsado extracelularmente para ser capturado por las neuronas. El sistema x-C funciona como un antiporte cistina/glutamato que contribuye al reciclamiento del glutamato. Los receptores glutamatérgicos están presentes en neuronas presinápticas, postsinápticas y en células gliales. El efecto del glutamato depende del tipo de receptor (ionotrópico: NMDA, AMPA, kainato; metabotrópico: mGluRs), localización (sináptico, perisináptico o extrasináptico) y las interacciones con proteínas de señalización o de andamiaje (obtenido de Niciu et al., 2012).

Los receptores de glutamato (GluRs) se pueden dividir en dos grandes grupos, ionotrópicos y metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos son canales iónicos que permiten la entrada de Na^+ y Ca^{2+} tras un cambio conformacional que ocurre después de la unión de un agonista a dicho canal. Se han identificado tres clases de receptores ionotrópicos que han sido nombrados en función de su selectividad por cierto agonista: NMDA, AMPA y kainato. Por otro lado, los receptores metabotrópicos activan o inhiben sistemas de segundos mensajeros a través de interacciones con proteínas G (Niciu et al., 2012) y se han identificado 8 tipos de receptores (mGluR1-8), los cuales han sido divididos en 3 grupos funcionales en orden de su homología de aminoácidos, afinidad por ciertos agonistas y las cascadas de señalización río abajo activadas (fig. 7) (Kim et al., 2008).

Los receptores NMDA requieren del glutamato y la glicina como coagonistas para su activación. El Mg^{2+} extracelular actúa como un “bloqueador de poros” dependiente de voltaje que impide que el canal se abra y ocurra un influjo de cationes (Nowak et al., 1984). Tras la unión del glutamato y la glicina y de la despolarización de la membrana originada por el influjo de cationes en los receptores AMPA, el Mg^{2+} es expulsado del canal permitiendo la entrada de iones Na^+ y Ca^{2+} . (Balla et al., 2001; Javitt et al., 2007). El Ca^{2+} actúa como segundo mensajero dentro de la neurona postsináptica, activando cascadas de señalización que promueven la plasticidad neuronal (Niciu et al., 2012). El Ca^{2+} en exceso activa vías apoptóticas que involucran la liberación de especies reactivas de oxígeno de la mitocondria causando excitotoxicidad (Xu et al., 2009).

Los receptores AMPA se expresan ampliamente en el SNC y median la neurotransmisión excitatoria rápida en respuesta a la unión del glutamato. Se han identificado 4 subunidades de estos receptores: GluA1-4 (Palmer et al., 2005). La liberación de concentraciones pequeñas y breves (< 1 milisegundo) de glutamato en una hendidura sináptica genera potenciales excitatorios postsinápticos robustos. Las corrientes originadas por los receptores AMPA generan una rápida despolarización de la membrana que dura poco tiempo, mientras que la despolarización originada por los receptores NMDA tiene una mayor duración que puede abarcar cientos de milisegundos (Niciu et al., 2012). La despolarización de la membrana originada por los receptores AMPA regula la activación/desactivación de los receptores NMDA (Palmer et al., 2005).

En circuitos corticales e hipocampales, la neurotransmisión de glutamato permite el proceso de aprendizaje y memoria (Collingridge & Singer, 1990; Davies et al., 1989) y una

desregulación en la vía de transmisión glutamatérgica puede ocasionar alteraciones cognitivas (Mookherjee et al., 2011). Valladolid-Acebes et al. (2012) sugieren que el efecto disruptivo de las dietas hipercalóricas en la estructura y función del hipocampo, incluidos los cambios en la plasticidad sináptica y el déficit cognitivo (Farr et al., 2008), se debe a una desregulación en la transmisión glutamatérgica originada por una alteración en la recaptura y el metabolismo del glutamato.

En un estudio, Valladolid et al. (2012) aplicaron una dieta alta en ácidos grasos y carbohidratos en ratones por 8 semanas y evaluaron la tasa de recaptura del glutamato, la densidad de los transportadores de glucosa en las células gliales (GLUTs) y de GluRs y la transmisión y plasticidad sináptica. Los datos muestran una disminución significativa en la tasa de recaptura de glutamato en los ratones que consumieron la dieta hipercalórica, además de un incremento en los transportadores gliales GLUT-1 y el transportador de aspartato GLAST, mientras que la cantidad del transportador neuronal EAAT-3 no se ve afectada. Al evaluar la densidad del transportador de glucosa GLUT-1, el cual es abundante en las células endoteliales de la BHE (Seidner et al., 1998), se encontró una disminución en los ratones con la dieta hipercalórica. Además, la plasticidad sináptica disminuye drásticamente en el hipocampo tras ser evaluada por LTP y la depresión a largo plazo (LTD, por sus siglas en inglés), que es una prueba electrofisiológica que mide la respuesta postsináptica tras una estimulación presináptica débil y lenta, no es inducida en ratones que consumieron la dieta hipercalórica. Al medir la cantidad de receptores AMPA y NMDA, solo se encontró una disminución en la cantidad de la subunidad GluN2B del receptor NMDA en ratones expuestos a la dieta hipercalórica. Por último, estos autores encontraron una disminución en la cantidad de las enzimas GABA Descarboxilasa-65 (GAD-65) y 67 (GAD-67), las cuales son isoformas citosólicas y membranales de la GAD, respectivamente, que están involucradas en la síntesis de GABA.

El estudio anterior sugiere que debido al incremento de actividad y cantidad de los GLUTs gliales y a la disminución de la subunidad GluN2B, los cuales son eventos integrales caracterizados como mecanismos fisiológicos involucrados en la homeostasis de la transmisión glutamatérgica (Thomas et al., 2011); una dieta hipercalórica podría incrementar la cantidad de glutamato en el hipocampo debido a la disminución de las enzimas GABA Descarboxilasas, las cuales degradan el glutamato que ha sido recapturado y a un mayor aporte de glucosa, que es el principal sustrato energético para producir glutamato. Así, la disminución en la tasa de recaptura de glutamato, el incremento de los GLUTs gliales y la disminución de GLUT-1 pueden ser signos de la disminución del metabolismo del glutamato ocasionado por la disminución de GAD-65 y 67, cuya función es degradar a este neurotransmisor. De esta manera, aunque la relación directa entre la desregulación de la GAD-65 y 67 con una dieta hipercalórica parece ser poco clara, las alteraciones electrofisiológicas inducidas por una dieta hipercalórica podrían deberse a una afectación en el metabolismo del glutamato que se ven reflejadas en una menor cantidad de GluN2B como mecanismo compensatorio. Es posible que las desregulaciones metabólicas ocasionadas por

el consumo crónico de una dieta hipercalórica afecten la síntesis de receptores glutamatérgicos y, como consecuencia, figuren como uno de los mecanismos subyacentes al deterioro en la memoria asociada al SM.

1.3.2.1.2. Sistema dopaminérgico

La dopamina se ha descrito como un neurotransmisor estrechamente relacionado con las funciones cognitivas cuyo papel es la neuromodulación directa o indirecta sobre la excitabilidad de otras neuronas. Los somas de las neuronas que liberan dopamina están localizados en núcleos específicos, mientras que sus terminales axónicas alcanzan diferentes regiones en el SNC, entre ellas el hipocampo (Gonzales-Burgos & Feria-Velasco, 2008). De esta manera, se ha descrito a la memoria como un proceso parcialmente regulado por la actividad neuromoduladora de la dopamina.

La síntesis de dopamina ocurre en el citosol de neuronas catecolaminérgicas y comienza con la hidroxilación del anillo fenólico de la L-tirosina por la tirosina hidroxilasa (TH) para producir L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA). Esta oxidación es fuertemente regulada y depende de la acción de la tetrahidrobiopterina (BH4) como cofactor, el cual es sintetizado a partir de la guanósina trifosfato por la guanósina trifosfato ciclohidrolasa. La L-DOPA es descarboxilada a dopamina por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC, también conocida como DOPA descarboxilasa) (fig. 8) (Blascko, 1996). Además de funcionar como neurotransmisor, la dopamina figura como un intermediario en la síntesis de noradrenalina, también conocida como norepinefrina, en un proceso que requiere de la participación de enzimas presentes sólo en neuronas noradrenérgicas (Eisenhofer & Reichmann, 2012).

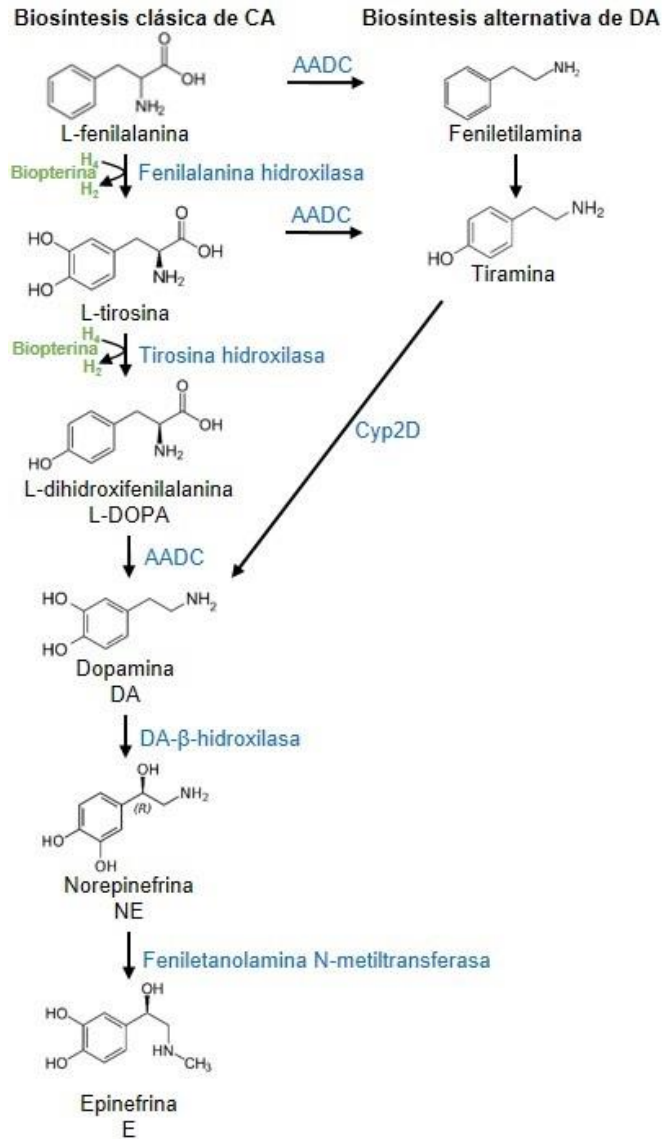


Figura 8. Síntesis de dopamina. La vía principal para la biosíntesis de dopamina (DA) comienza con tirosina o fenilalanina, la cual puede ser hidroxilada por la fenilalanina hidroxilasa. La tirosina se hidroxila para formar DOPA por la TH dependiente de BH4 o alternativamente por la tirosinasa. La descarboxilación de DOPA por AADC genera DA. En otra vía para síntesis de DA, la acción de AADC ocurre antes de la hidroxilación en el anillo aromático. La tiramina es oxidada por la enzima Cyp2D.

Además de ser un neurotransmisor en sí, la DA también es el precursor de la epinefrina y la noradrenalina.

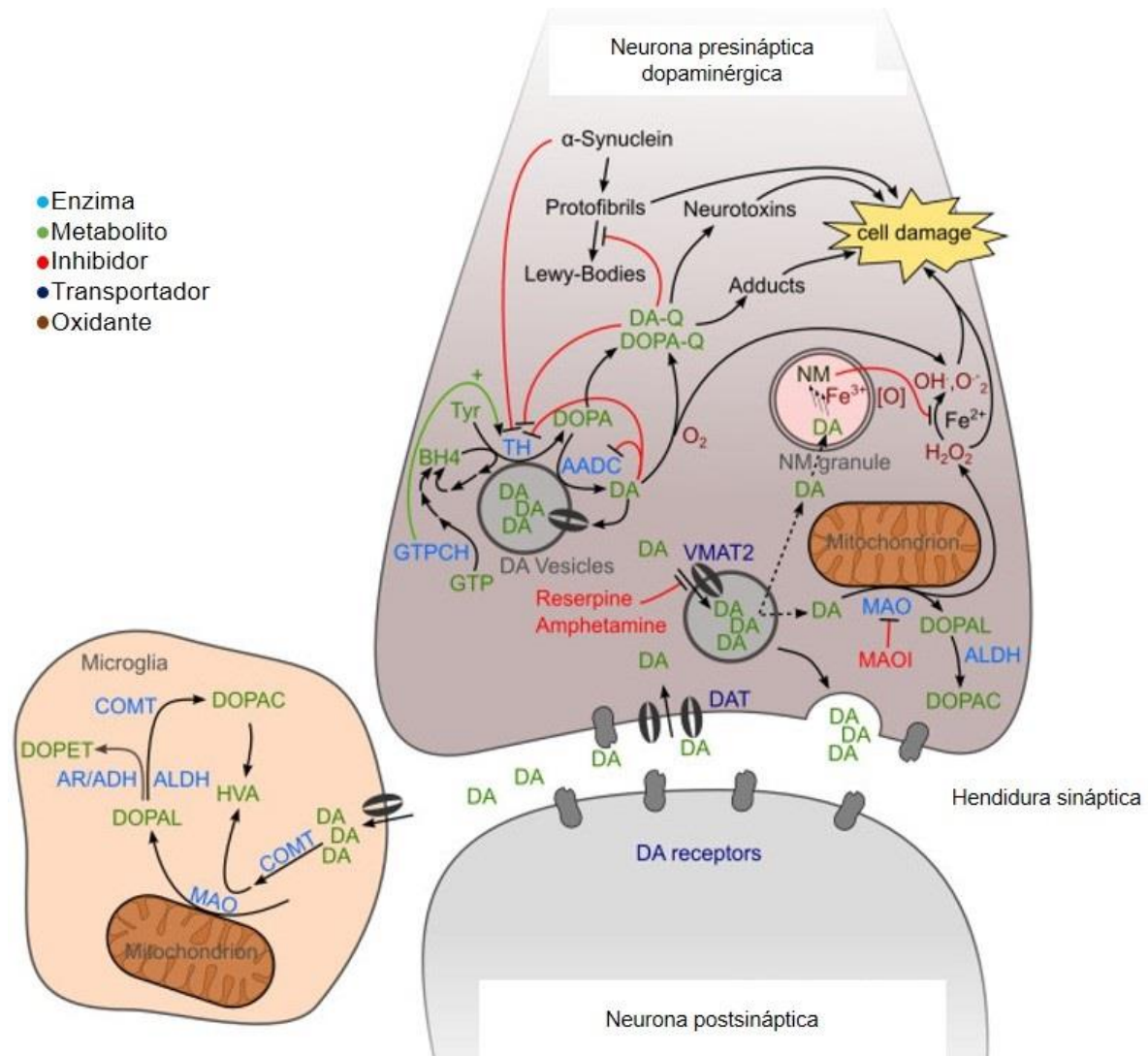


Figura 9. Neurotransmisión dopaminérgica. La dopamina (DA) es sintetizada por la acción conjunta de la tirosina hidroxilasa (TH) y la aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) e importada dentro de vesículas sinápticas por el transportador de monoamina vesicular 2 (VMAT2). Cuando la neurotransmisión termina, la dopamina es reciclada por la neurona presináptica o importada por células gliales circundantes y es degradada por las enzimas MAO, AR/ADH y ALDH. Los principales productos de la degradación de dopamina son el ácido 3,4-dihidroxifenil acético (DOPAC) y el ácido homovanílico (HVA). En el citoplasma, las vesículas de neuromelanina (NM), complejos de pigmentos que se encuentran en ciertas regiones del cerebro, están compuestas de productos de la oxidación de dopamina y otros componentes y pueden quelar el Fe. La dopamina o la DOPA pueden ser oxidados a sus quinonas reactivas correspondientes (Q) que reaccionan para formar una variedad de compuestos parcialmente neurotóxicos. Estos productos y las especies reactivas de

oxígeno (ROS) generadas de la deaminación de la dopamina, pueden generar daño celular y neurodegeneración (obtenido de Meiser et al., 2013).

La recaptura de dopamina en neuronas dopaminérgicas se da a través del transportador de dopamina (DAT) para después ser almacenadas en vesículas de almacenamiento sináptico por el VMAT2 (Eriksen & Jørgensen, 2010). La dopamina que se acumula en el citosol es degradada por la monoamino oxidasa (MAO) a peróxido de hidrógeno y a 3,4-dihidroxifenilacetaldehído (DOPAL), el cual puede ser inactivado por su reducción a 3,4-dihidroxifeniletanol (DOPET) o su oxidación a ácido 3,4-dihidroxifenil acético (DOPAC) por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) o la aldehído deshidrogenasa (ALDH) respectivamente (Eisenhofer et al., 2004). La captura de dopamina también ocurre en células gliales circundantes que degradan la dopamina por las enzimas MAO y la catecol-*O* metil transferasa (COMT) (Männistö et al., 1992). La COMT transfiere un grupo metilo del *S*-adenosilmetionina a grupos hidroxilo de varios compuestos catecólicos. La 3-*O*-metilación de DOPAC por COMT produce ácido homovanílico (HVA), uno de los principales grupos de degradación de la dopamina (fig. 9) (Myöhänen et al., 2010).

Existen 5 tipos de receptores dopaminérgicos: D₁₋₅, los cuales son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (Seeman, 2009). Los receptores de dopamina se dividen en dos grandes grupos: los receptores tipo D1 que incluyen a los receptores D₁ y D₅, que son similares en estructura y comparten una sensibilidad similar a ciertos fármacos, y los receptores tipo D2 que incluyen a los receptores D₂₋₄, que comparten similitud estructural (Sadock et al., 2009). La activación de los receptores D1 puede producir la excitación (mediante la estimulación de los canales de Na⁺) o la inhibición (activando los canales de K⁺) sináptica, mientras que los receptores D2 usualmente inhiben la actividad neuronal (Romanelli et al., 2009). El efecto de la dopamina sobre una neurona depende del tipo de receptores que ésta posea en su membrana y de la estimulación o inhibición de la producción interna de AMPc (Sadock et al., 2009). Los receptores más abundantes en el SNC son los receptores D₁, seguidos de los receptores D₂. Los receptores D₃₋₅ se encuentran en cantidades menores (Romanelli et al., 2009).

Los receptores D₁ y D₅ estimulan la producción de AMPc y se encuentran involucrados en mayor medida en la excitación postsináptica, mientras que los receptores D₂₋₄ inhiben la producción de AMPc, activan los canales de K⁺ y reducen la apertura de los canales Ca²⁺ dependientes de voltaje (Bahena-Trujillo et al., 2017), además de que pueden inhibir tanto la presinapsis como la postsinapsis (Sadock et al., 2009; Stahl, 2008). Se ha reportado una alta densidad de receptores D₁ en el hipocampo y se ha relacionado con ciertas funciones cognitivas como la memoria de trabajo y la atención (Grandy et al., 2016).

Las terminales dopaminérgicas pueden tener un efecto excitatorio, inhibitorio o modulador dependiendo del tipo de receptor localizado en la sinapsis, además de que estas sinapsis generalmente se encuentran localizadas en el cuello de espinas dentríticas cuyo extremo terminal tiene sinapsis glutamatérgicas (Goldman-Rakic et al., 1992; Carr & Sesack,

1996). Algunos autores sugieren que el déficit cognitivo ocasionado por el consumo de una dieta hipercalórica se debe a una desregulación en la neurotransmisión dopaminérgica (Pothos et al., 1998; Petrovich et al., 2007; Geiger et al, 2008; Nguyen et al, 2017, Hernández-Ramírez, 2019).

Nguyen y colaboradores (2017) evaluaron el efecto de una dieta con grasa (28%) por doce semanas sobre la memoria espacial, los niveles de dopamina en el hipocampo, estriado y corteza prefrontal y la activación neuronal. Los ratones a los que se les suministró la dieta no mostraron una afectación en la memoria espacial, ya que aprendieron correctamente la tarea en un laberinto radial de brazos (RAM, por sus siglas en inglés). Sin embargo, estos mismos ratones mostraban una reducción en los niveles de dopamina en estriado y en la conversión de dopamina a DOPAC en el hipocampo. Además, al medir la expresión de Fos (un gen de expresión temprana que se utiliza como un marcador de la actividad neuronal), tras la exploración de un ambiente novedoso, únicamente se observó un incremento de actividad en estriado.

Este trabajo demuestra que una dieta alta en ácidos grasos afecta el sistema dopaminérgico en estriado e hipocampo y que tales cambios se deben a una disminución en la densidad de receptores dopaminérgicos. Además, los datos de Nyguyen y colaboradores (2017) muestran una disminución del 40% en la conversión de dopamina a DOPAC en hipocampo, además de un decremento del 20% de dopamina en estriado. Estos resultados son consistentes con otros estudios en los que se ha reportado un decremento en los niveles de dopamina y sus receptores en áreas del sistema límbico después de un consumo prolongado de una dieta hipercalórica (Pothos et al., 1998; Geiger et al, 2008, Geiger et al., 2009; Carlin et al., 2013). Algunos autores sugieren que la disminución de dopamina se debe a una escasa liberación y a un menor tamaño vesicular (Pothos et al., 1998; Geiger et al, 2008). Adicionalmente, se ha observado que la recaptura de dopamina disminuye independientemente de la expresión del gen que codifica para su transportador en ratas controles, lo cual podría deberse a alguna alteración en su tráfico o maduración postraduccional (Petrovich et al., 2007).

Otros estudios muestran que tras el consumo de una dieta hipercalórica el número de receptores dopaminérgicos, tanto presinápticos como postsinápticos, cambia. Se ha descrito que la expresión del receptor de dopamina D₂ disminuye en estriado de ratas y ratones después del consumo prolongado de una dieta alta en calorías y lípidos. Además, de manera interesante, se ha encontrado una clara relación inversa entre la ganancia de peso y la expresión de D₂ y D₃ en estriado, lo cual sugiere que existe una regulación a la baja de estos receptores en esta estructura (Huang et al., 2006; Johnson & Kenny, 2010; van de Giessen et al., 2012). Algunos de estos autores señalan una correlación negativa entre la adiposidad y la densidad de D₂ en ratones (Huang et al., 2005), ratas (Johnson & Kenny, 2010) y humanos con obesidad (Davis & Fox, 2008).

Es posible que la alteración de la expresión de los receptores dopaminérgicos tipo D₂ causada por el consumo prolongado de una dieta alta en lípidos y/o azúcares sea una respuesta neuroadaptativa al decremento de los niveles de dopamina y la disminución de la conversión de dopamina a DOPAC. Sumado a esto, es posible que la disminución de D₂ tenga como objetivo normalizar la transmisión dopaminérgica, pues D₂ juega un rol inhibitorio en la transmisión de dopamina (Nestler, 1994). Por otro lado, poco se ha descrito sobre los receptores tipo D₁, cuya activación de segundos mensajeros como PKA, CaMKII y Ca²⁺ resulta fundamental en la formación de la memoria y en la plasticidad neuronal durante la LTP (Frey et al., 1993; Jay et al., 1998; Spencer & Murphy, 2002; Gurden et al., 2000). Pese a la aparente desregulación del sistema dopaminérgico, tanto pre como postsináptico, aún no se sabe con exactitud si existe una alteración en los niveles de receptores D₁ ni se sabe en qué medida la disminución en la cantidad de dopamina se debe a una dieta hipercalórica; además de que no se conoce hasta qué punto esta desregulación tiene una repercusión conductual en la memoria.

Por otro lado, estudios recientes muestran que el consumo crónico de una dieta alta en sacarosa tiene una repercusión en la memoria espacial, en la memoria de reconocimiento y afecta el mantenimiento de la LTP (Hernández-Ramírez, 2017), además de que disminuye la liberación de dopamina y norepinefrina e incrementa la liberación de glutamato durante una prueba memoria contextual (Guzman-Ramos, 2018). Las ratas tratadas con esta dieta muestran alteraciones metabólicas del SM tales como hiperinsulinemia, hiperglucemia, niveles altos de triglicéridos en plasma y obesidad central (Hernández-Ramírez, 2017). Evaluadas con una prueba de MWM, la consolidación de ratas tratadas con esta dieta parece ser más lenta, ya que requieren de más ensayos para poder localizar la plataforma en el laberinto a pesar de nadar a la misma velocidad que las ratas con dieta normocalórica. Además, al ser evaluadas con la prueba de ORM, estas ratas sí reconocen el objeto novedoso. Por otro lado, al ser evaluadas con la prueba de reconocimiento de objeto en lugar (OLM, por sus siglas en inglés), la cual es una prueba conductual similar al ORM basada en la tendencia de las ratas a explorar la posición de un objeto familiar en un lugar novedoso (Jurdak et al., 2008; Jurdak & Kanarek, 2009); las ratas tratadas no reconocen el cambio de posición del objeto familiar, lo cual indica una afectación en la memoria contextual (Hernández-Ramírez, 2017). En términos de plasticidad sináptica, las ratas que consumieron crónicamente la dieta alta en sacarosa muestran una respuesta menos potenciada durante la LTP en la vía de patrón perforante al giro dentado, lo cual refleja un menor incremento en la fuerza sináptica comparada con sus respectivos controles, mostrando que la dieta puede afectar los cambios plásticos que subyacen a la memoria (fig.10 y 11).

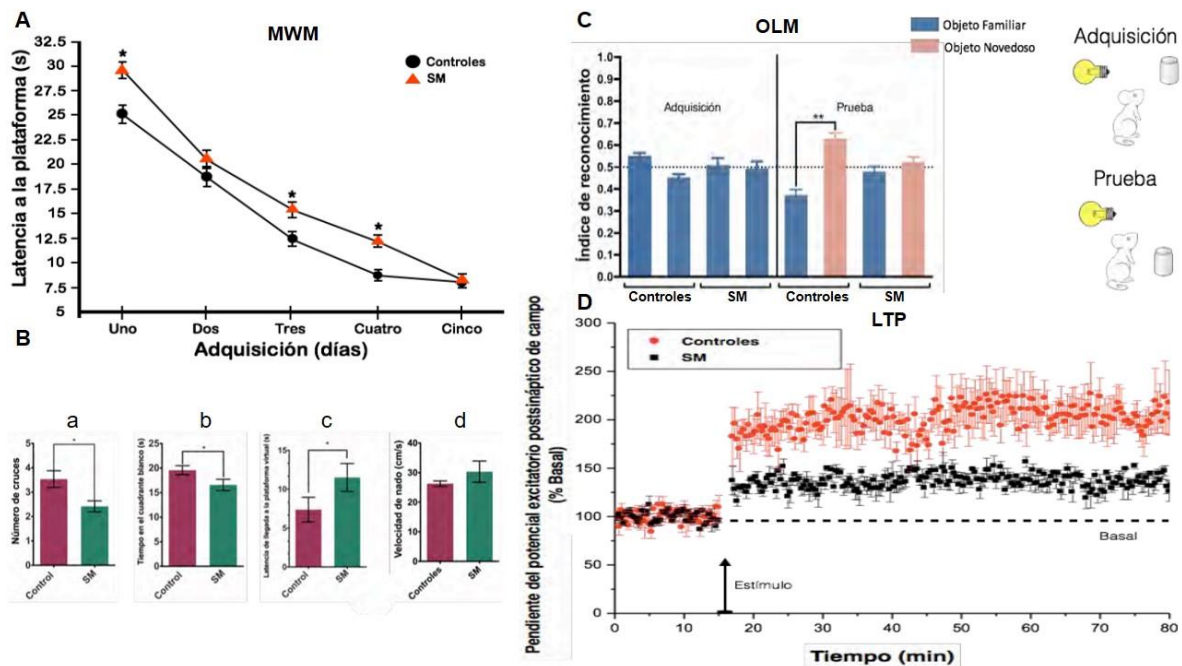


Figura 10. Afectación en la memoria espacial, en la memoria contextual y en la plasticidad sináptica de ratas con SM. **A.** Las ratas con SM tardan más que las controles en aprender la localización de la plataforma. **B.** **a:** las ratas con SM realizan un menor número de cruces, lo cual indica que no recuerdan la ubicación de la plataforma; **b:** las ratas con SM pasan menos tiempo en el cuadrante del laberinto en donde se encuentra la plataforma; **c:** las ratas con SM tardan más tiempo en llegar a la plataforma; **d:** no hay diferencia entre la velocidad de nado en ambos grupos. **C.** OLM: durante la adquisición no hay diferencias en el tiempo de exploración de ambos objetos en los dos grupos. En la fase de prueba sólo el grupo control explora más tiempo el objeto que se desplazó de lugar, lo cual indica que las ratas con SM no reconocen el cambio de posición del objeto. **D.** El incremento de la potenciación en el LTP de ratas con SM es menor que en ratas controles (modificado de Hernández-Ramírez, 2017).

Por otro lado, utilizando este mismo modelo, Hernández-Ramírez y colaboradores (2019) evaluaron la liberación de neurotransmisores en hipocampo por microdialisis en libre movimiento durante la prueba de OLM. Se encontró una disminución en la liberación de dopamina y norepinefrina y un incremento de glutamato durante la adquisición del OLM al medir los microdializados con electroforesis capilar. En esta misma prueba, estos mismos autores administraron nomifensina (un inhibidor de la recaptura de catecolaminas (Brogden et al., 1979) en el hipocampo de ratas tratadas 15 minutos antes de la adquisición. Evaluando la memoria a largo plazo, se encontró que ratas tratadas con la dieta alta en sacarosa e inyectadas con nomifensina exploran por más tiempo el objeto que se movió de lugar, de manera similar que las ratas normocalóricas inyectadas con solución salina. Además, las ratas tratadas con la dieta alta en sacarosa e inyectadas con solución salina exploraron ambos objetos por igual, lo cual indica un déficit en la memoria (fig. 11). De esta manera, una disminución en la cantidad de catecolaminas en el espacio sináptico parece ocasionar un déficit en la memoria.

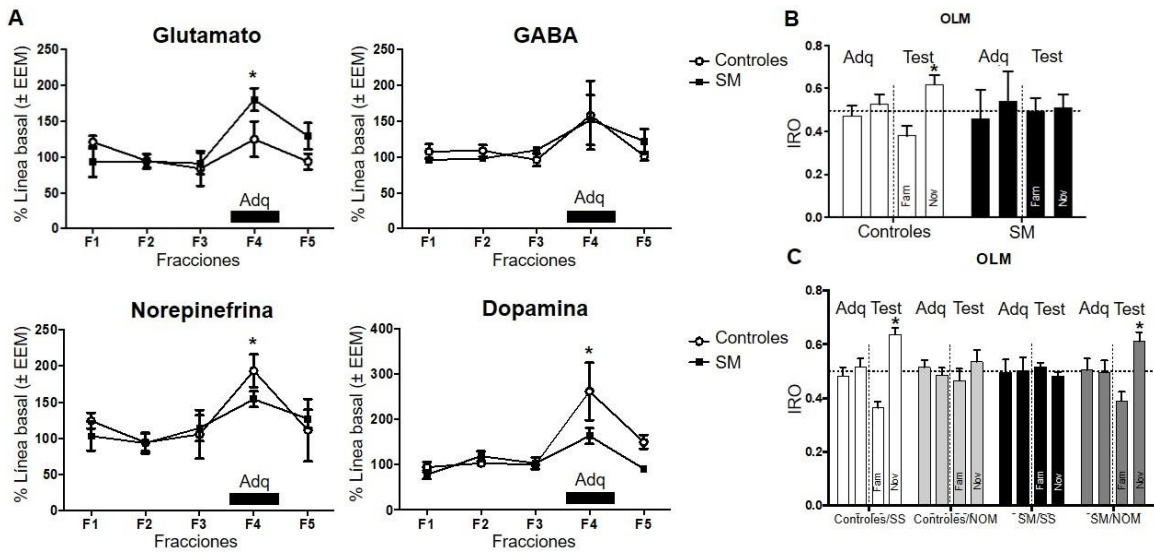


Figura 11. Desregulación en la liberación de catecolaminas y glutamato en ratas con SM y restauración de la conducta en ratas con SM tratadas con nomifensina. A. La microdialisis realizada en hipocampo durante la adquisición en la prueba de OLM (indicada como una barra negra en la fracción 4 o F4) muestra que las ratas con SM liberan menor cantidad de catecolaminas (dopamina y norepinefrina) y mayor cantidad de glutamato. **B.** OLM en ratas a las que se les realizó microdialisis: durante la adquisición no hay diferencias en el tiempo de exploración de ambos objetos en los dos grupos. En la fase de prueba sólo el grupo control explora más tiempo el objeto que se desplazó de lugar, lo cual indica que las ratas con SM no reconocen el cambio de posición del objeto. **C.** OLM en ratas a las que se les administró nomifensina: durante la adquisición no hay diferencias en el tiempo de exploración de ambos objetos en los cuatro grupos. En la fase de prueba el grupo control que fue microinyectado con solución salina (Controles/SS) y las ratas con SM microinyectadas con nomifensina (SM/NOM) explora más tiempo el objeto que se desplazó de lugar, lo cual indica que incrementar la cantidad de catecolaminas en las sinapsis de ratas con SM cuya liberación inicial es baja, restaura la formación de la memoria. Las ratas con SM e inyectadas con solución salina (SM/SS) no reconocen el cambio de posición del objeto tal y como se ha reportado antes. El grupo control microinyectado con nomifensina (Controles/NOM) no reconocen el cambio de posición del objeto, lo cual indica el efecto contraproducente cuando se incrementan los niveles normales de catecolaminas (modificado de Hernández-Ramírez et al., 2019).

Sin embargo, a pesar de existir una disminución en dopamina y norepinefrina; la dopamina se ha relacionado en mayor medida con la formación (adquisición y consolidación) de memorias que dependen de hipocampo (Frey et al., 1993; Jay et al., 1998; Spencer & Murphy, 2002; Gurden et al., 2000), mientras que la norepinefrina parece ser más importante en la formación de memorias emocionales (Tully & Bolshakov, 2010; Kodirov, 2012) y en la evocación de memorias contextuales y espaciales (Murchison et al., 2004). Debido a esto, la disminución en la cantidad de dopamina en el espacio sináptico durante la adquisición tendría una mayor repercusión en la formación de memorias hipocampales.

Los trabajos anteriores indican que el consumo crónico de una dieta alta en sacarosa puede afectar la adquisición y/o la consolidación de la memoria espacial y contextual, además de inducir la disminución en la cantidad de dopamina y norepinefrina y el incremento en la cantidad de glutamato durante la adquisición. Sumado a esto, inhibir la recaptura de catecolaminas en el hipocampo de ratas tratadas con la dieta alta en sacarosa mejora el desempeño en pruebas de memoria contextual. Finalmente, en términos de plasticidad, la dieta alta en sacarosa afecta el incremento de la fuerza sináptica más no la inducción de la LTP puesto que después de los trenes de estimulación la respuesta se ve claramente potenciada con respecto a la línea basal (constituida por los primeros 15 minutos) (fig. 11D).

2. Planteamiento del problema

Los estudios anteriores muestran que el síndrome metabólico y sus componentes figuran como factores de riesgo en el deterioro de la memoria. Debido a su carácter multifactorial, se han descrito diferentes mecanismos por los cuales este síndrome podría afectar las memorias que dependen del hipocampo.

Las desregulaciones metabólicas causadas por una dieta hipercalórica pueden producir cambios neurofisiológicos que afectan directa o indirectamente al hipocampo. Dichos cambios incluyen disfunciones en los sistemas de neurotransmisión. Se ha descrito que en el espacio sináptico la cantidad de glutamato y de catecolaminas, dos de los principales neurotransmisores involucrados en el aprendizaje y la memoria, se ve afectada durante la adquisición en un modelo murino de síndrome metabólico y que tal desregulación podría ser el vínculo entre el síndrome metabólico y la afectación de la memoria. También se ha descrito que, debido a que la cantidad de catecolaminas disminuye en este modelo, inyectar en hipocampo un inhibidor de la recaptura de dopamina y norepinefrina restaura la memoria contextual; además de que durante la LTP hay un menor cambio en la eficiencia sináptica de ratas con síndrome metabólico.

A pesar de tales avances, no se sabe si el incremento de glutamato en el espacio sináptico en este modelo de síndrome metabólico desregula la síntesis de las subunidades constitutivas GluN1 y GluA1 de los receptores glutamatérgicos NMDA y AMPA, debido a un proceso homeostático; afectando la activación de los mecanismos plásticos que subyacen a la memoria. Tampoco se sabe si la cantidad de TH, enzima crucial para la síntesis de catecolaminas, o si la cantidad de los receptores tipo D1 se ve afectada por el consumo prolongado de una dieta alta en sacarosa. Además, debido a que resulta necesario desarrollar tratamientos enfocados a suplir las desregulaciones observadas en los diferentes sistemas de neurotransmisión durante el síndrome metabólico, no se sabe si incrementar la cantidad de dopamina en el espacio sináptico utilizando nomifensina durante la LTP podría recuperar la eficiencia sináptica en ratas con este síndrome.

Por ende, este proyecto pretende estudiar si dentro de los mecanismos subyacentes a la disfunción cognitiva y a la disminución en la eficiencia sináptica presente durante el

síndrome metabólico figura la desregulación de los receptores glutamatérgicos NMDA y AMPA y la disminución de TH y de los receptores tipo D1.

3. Hipótesis

El síndrome metabólico, inducido por el consumo crónico de una dieta alta en sacarosa, disminuirá la plasticidad sináptica y la cantidad total de receptores glutamatérgicos ionotrópicos en el hipocampo. Por otro lado, dicho síndrome ocasionará un aumento en la enzima TH y un aumento en la cantidad total de receptores tipo D2 en esta misma estructura, además de que microinyectar nomifensina restaurará la plasticidad sináptica.

4. Objetivos

4.1.1. Objetivo general

Analizar el efecto del síndrome metabólico sobre la expresión de los receptores glutamatérgicos ionotrópicos, de la enzima TH y del receptor D₁ y sobre la plasticidad sináptica en el hipocampo, los cuales son mecanismos cruciales para la formación de la memoria espacial.

4.1.2. Objetivos particulares

1. Contrastar mediante Western-Blot si existen diferencias significativas en la síntesis de GluN1, GluA1, D₁ y TH en el hipocampo dorsal de ratas con síndrome metabólico y ratas controles.
2. Evaluar mediante LTP el efecto del síndrome metabólico sobre la plasticidad sináptica.
3. Describir el efecto de la nomifensina sobre la eficiencia sináptica de ratas con síndrome metabólico durante la LTP.

5. Materiales y método

5.1. Modelo de síndrome metabólico

Se trabajó con ratas que fueron sometidas a un protocolo desarrollado la Dra. Marcia Hiriart del Instituto de Fisiología Celular para inducirles SM. Bajo este protocolo, se trabajo con ratas macho de la cepa Wistar de aproximadamente dos meses de edad (de 250 a 280 g de peso) al momento de iniciar la dieta y a lo largo del tratamiento se mantuvieron en un periodo de luz/oscuridad de 12 horas a una temperatura de $22 \pm 1^\circ\text{C}$. Los animales se dividieron en dos grupos experimentales: 1) un grupo control que recibió agua y 2) un grupo experimental que en lugar de agua recibió una solución de sacarosa al 20% accesible en bebedero. Durante un periodo de 6 meses ambos grupos fueron alimentados con una dieta estándar (LabDiet5001®) ad libitum y agua o sacarosa. Tras cumplir 6 meses con la dieta, se utilizó un grupo de ratas, tanto controles como tratadas, para la prueba de LTP y se utilizó otro grupo para los análisis moleculares. Todos los animales se mantuvieron y fueron tratados de acuerdo con el Comité Institucional Para el Cuidado de los Animales del Laboratorio (CICUAL) del Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

5.2. Caracterización del síndrome metabólico en ratas Wistar macho después del tratamiento crónico con una dieta alta en sacarosa

Todos los animales fueron sujetos a la medición de ciertos parámetros morfométricos y metabólicos por el laboratorio de la Dra Marcia Hiriart de la División de Neurociencias del Instituto de Fisiología Celular. Después de un ayuno de 12 horas los animales fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital sódico vía intraperitoneal (~ 1 mL). Posteriormente se registró la concentración de glucosa para cada animal utilizando un glucómetro comercial (Accu-Chek Active, Roche®) y se midió el peso, la longitud corporal (midiendo de la punta de la nariz al ano) y el perímetro abdominal (midiendo el diámetro de la región abdominal por encima de la cresta iliaca) con ayuda de una cinta métrica. Adicionalmente se extrajeron y pesaron las grasas peripancreática y epididimal.

Posterior a la medición de los parámetros metabólicos, se extrajeron los cerebros de ambos grupos de ratas: las ratas que fueron sometidas a LTP y las ratas que sólo recibieron el tratamiento dietético cuyos cerebros estaban destinados al análisis molecular. En los cerebros de las ratas de LTP se separaron los dos hemisferios con ayuda de un bisturí. El hemisferio en el cual se realizó la LTP se fijó en paraformaldehído (PFA) al 4% para su posterior análisis histológico, mientras que el otro hemisferio se almacenó a -80°C para futuros trabajos. Los cerebros de las ratas que sólo recibieron el tratamiento dietético fueron manejados de acuerdo con los protocolos correspondientes del análisis molecular.

5.3. Análisis de homogenados de hipocampo de ratas con síndrome metabólico mediante Western-Blot

5.3.1. Extracción de estructuras y obtención de muestras

Después de extraer los cerebros de las ratas que sólo recibieron el tratamiento dietético (sacarosa o agua), sobre una superficie fría y con ayuda de un bisturí se seccionó el hipocampo de ambos hemisferios. A partir de este punto, todo el material, los buffers y el manejo de tejido se realizó sobre una base de hielo para mantener una temperatura de ~ 4°C.

Por cada animal se homogenizaron ambos hipocampos en un mismo tubo Eppendorf con 300 uL de buffer de lisis (BL, 150 mM NaCl, 25 mM Tris-HCl pH 7.5, 10 mM NaF, 20 mM β -glicerofosfato, 1 mM Na_3VO_4 , una tableta de inhibidores de proteasas Roche y 0.5% de Tritón X-100). Después de la homogenización (en la que se trituró el tejido con 50 movimientos rotatorios del pistilo contra el homogenizador) se centrifugaron las muestras a 1000 revoluciones por minuto durante 10 minutos a 4°C con el objetivo de separar los núcleos y los restos celulares (el pellet) de los componentes menos pesados (el sobrenadante), el cual corresponde a la proteína total (PT) que fue almacenada a -80°C hasta su análisis (SM = 9, Controles = 8).

5.3.2. Cuantificación de proteínas, Western-Blot y densitometría

La concentración de proteínas en la PT se determinó con el método de cuantificación de Lowry (Lowry et al., 1951) (la curva de calibración consistió en concentraciones de 0 a 30 µg de albúmina sérica bovina (BSA) en buffer de lisis). Posteriormente, se utilizó el volumen correspondiente para 20 µg de proteína de cada muestra de PT y se ajustó con BL para llegar a un volumen final de 10 µL que después se mezcló en una proporción de 1:1 con buffer de Laemmli 2X (Glicerol 20%, SDS 2%, Tris-HCl 100 mM pH 6.8, Azul de bromofenol 0.05%, DTT 100 mM y β-mercaptoetanol 5%) para obtener un volumen final de 20 µL. Posteriormente, las muestras se hirvieron a 96°C por 5 minutos y se cargaron en un gel de SDS-poliacrilamida (concentrador al 4% y separador al 12%) con buffer de corrida 1X (preparado a partir de 10X: Tris-HCl 25 mM, Glicina 192 mM y SDS 0.1%) y se corrieron a 110 V por aproximadamente 120 minutos.

Una vez pasado el tiempo de electroforesis, el gel de SDS-poliacrilamida se sumergió en buffer de transferencia (buffer de corrida 1X con metanol al 20%) por 15 minutos. A la par, se activó la membrana de polifluoruro de polivinilideno (PVDF, Biorad®) con metanol durante 5 minutos y después se sumergió en buffer de corrida hasta su utilización. La transferencia se realizó en una cámara semi-húmeda (Trans-Bot SD, BioRad®) a 25 V por 45 minutos. Al finalizar la transferencia, se bloqueó la membrana con una solución de bloqueo de BSA 3% en TBS-T 0.1% (Tris-Base 10 mM, NaCl 0.9% y Tween 20 al 0.1% pH 7.4) por 1.5 horas.

Para determinar la expresión relativa de las proteínas de interés de cada muestra se incubaron en cámara húmeda durante 3 días a 4°C anticuerpos primarios disueltos en solución de bloqueo: para la subunidad GluN1 se utilizó anti-NR1 monoclonal mouse (1:500, Millipore, #catálogo: 05-432), para la subunidad GluA1 se utilizó GluR1 monoclonal mouse (1:500, Santa Cruz Biotechnology, #catálogo: sc-13152), para TH se utilizó anti-Tyrosine Hydroxylase monoclonal rabbit (1:1000, Abcam, #catálogo: ab6211), para el receptor D1 se utilizó anti-Dopamine Receptor D1 monoclonal rabbit (1:500, Abcam, #catálogo: EP1560Y) y para el control de carga se utilizó anti-βtubulina III monoclonal rabbit (1:5000, Sigma, #catálogo: 090M4775). Posteriormente se hicieron 3 lavados de 5 minutos con TBS-T 0.1% y, disueltos en solución de bloqueo, se incubaron por 2 horas los anticuerpos secundarios acoplado a la enzima peroxidasa de rábano (HRP) correspondientes para cada primario: para monoclonales mouse se incubó anti-mouse IgG (1:2000, Cell Signalling, #catálogo: 7076S) y para monoclonales rabbit se incubó anti-rabbit IgG (1:2000, Invitrogen, #catálogo: SF252548). Al finalizar la incubación del anticuerpo secundario se hicieron 3 lavados de 5 minutos con TBS-T 0.1% y un lavado de 5 minutos con TBS.

Después de los lavados se reveló en fotodocumentador (Li-Cor, C-DiGit®) utilizando un kit para quimioluminiscencia (Immobilon Wester, Millipore). Se colocó la membrana en un recipiente y se le vertió peróxido de hidrógeno y luminol en proporción 1:1 y se agitó durante ~ 30 segundos. La señal inmunoreactiva se registró con el programa Image Studio

Digits Ver 5.2 y se cuantificó densiométricamente con el software ImageJ 1.31V (Wayne Rasband, NIH).

5.4. Potenciación a largo plazo (LTP) y administración de nomifensina intrahipocampal.

Para la prueba electrofisiológica los animales fueron divididos en 4 grupos: 1) ratas con SM inyectadas con nomifensina (NOM), 2) ratas con SM inyectadas con solución salina (SS), 3) ratas controles inyectadas con NOM y 4) ratas controles inyectadas con SS. Todos los animales fueron sometidos al mismo procedimiento experimental. Los animales fueron inyectados con pentobarbital sódico diluído con solución salina en proporción 1:1 con una dosis de 50 mg/kg reduciéndola en un 25 % para evitar el riesgo de muerte. Durante el transcurso de la experimentación se suministraron pequeñas dosis de pentobarbital sódico (~5%) en lapsos de 20 minutos con el fin de mantener los niveles quirúrgicos de anestesia. Las administraciones de mantenimiento se suspendieron 15 minutos antes de la microinyección y se retomaron 40 minutos después de la estimulación.

Con el fin de suministrar NOM o SS intracerebral e inducir LTP unilateralmente, los animales fueron sometidos a una cirugía estereotáxica. Primero se buscó la señal en la vía patrón perforante (PP) a giro dentado (GD) siguiendo las coordenadas: GD: anteroposterior (AP) = la mitad de la distancia entre bregma y lambda, medial lateral (ML) = + la mitad de la distancia entre bregma y lambda entre dos, DV = -3.5; PP: AP = el ápice de lambda, ML = + 4.2, DV = - 3.0, según Huang et al. (2012) (fig. 12).

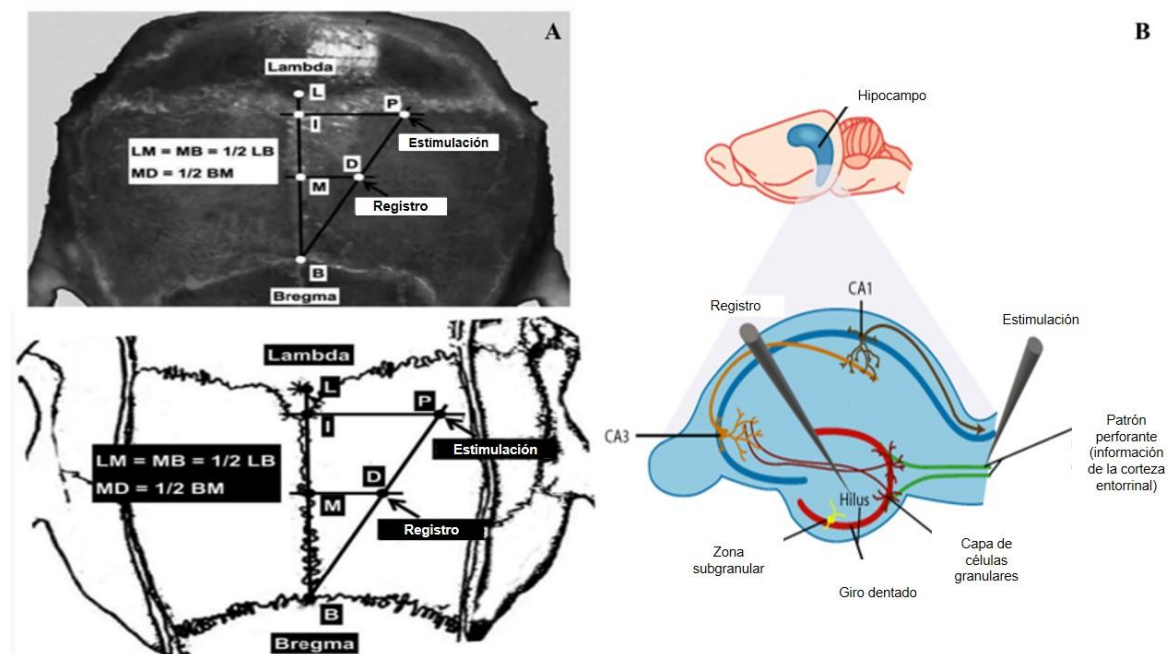


Figura 12. Coordenadas de la vía patrón perforante a giro dentado. A. Diagrama esquemático de la posición de los electrodos sobre el cráneo de rata. I: Intersección de la sutura sagital con el ápice de lambda. M: Punto medio entre lambda (L) y bregma (B). Las líneas M-D y I-P son perpendiculares

a la sutura sagital. D: posición del electrodo de registro. P: posición del electrodo de estimulación (obtenido de Huang et al., 2012). **B.** Estimulación de la vía patrón perforante a giro dentado en hipocampo de rata (modificado de Lisman & Raghavachari, 2006).

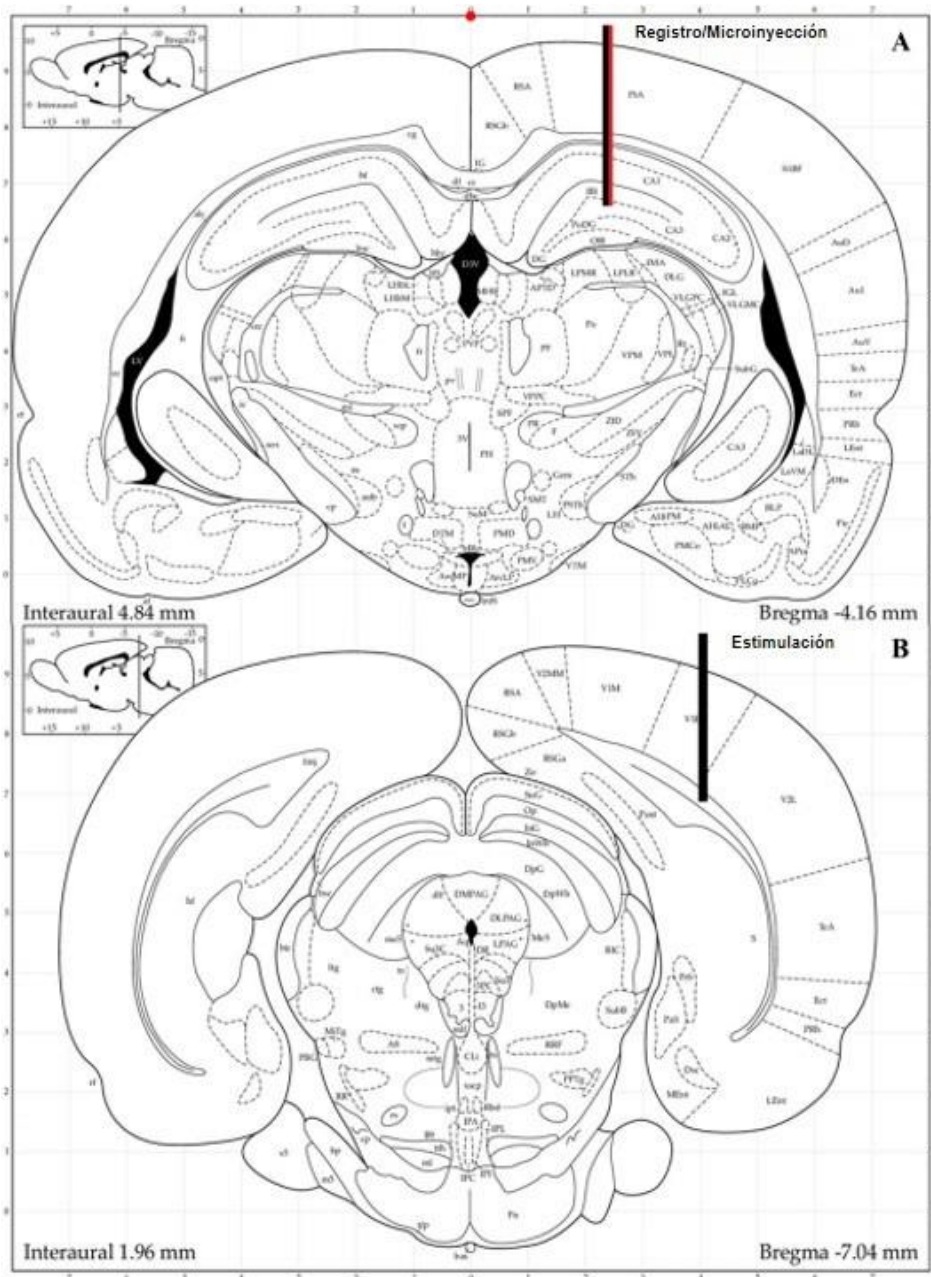


Figura 13. Coordenadas microinyección, registro y estimulación. A. Sitio de microinyección y registro en GD (DV = 3.5). B. Sitio de estimulación en PP (DV = 3.0) (modificado de Paxinos & Watson, 1998).

Después de encontrar la señal eléctrica de la vía estimulada, los animales fueron microinyectados en el patrón perforante ($DV = -3.5$) con NOM (0.025 mM en SS (NaCl 0.9%) o SS a una tasa de $1 \mu\text{L}/2$ minutos más un minuto de difusión (fig. 13). Posteriormente, se registró la línea base durante 5 minutos con estímulos de baja frecuencia (pulsos de 0.25 milisegundos a una frecuencia de 0.25 Hz). Para el registro se utilizó un electrodo monopolar de acero de $203 \mu\text{m}$ de diámetro y para la estimulación se usó un electrodo bipolar trenzado de acero de $203 \mu\text{m}$ de diámetro. Se estimuló con un estimulador A-M Systems Isolated Pulse Stimulator Model 2100. Las respuestas evocadas fueron enviadas a un amplificador A-M Systems model 3000. Durante todo el experimento, la señal fue digitalizada para su almacenamiento y análisis en una computadora provista con el software Datawave SciWorks (Longmont, CO).

Pasados 15 minutos de la microinyección y del registro de la línea base, las ratas fueron estimuladas unilateralmente en la vía PP a GD siguiendo las mismas coordenadas utilizadas para la línea base con 5 trenes de 10 bursts (cada burst 50 milisegundos a 400 Hz con intervalos de 200 milisegundos). El registro se realizó durante una hora posterior a la estimulación (SM con NOM = 5, SM con SS = 5, Controles con NOM = 3, Controles con SS = 3). Los animales fueron sacrificados una semana después del LTP para las mediciones metabólicas y sus cerebros extraídos para la histología.

5.4.1. Histoquímica: tinción de Nissl

Con el fin de verificar la posición exacta de los electrodos en el cerebro se realizó la tinción de Nissl. Posterior al sacrificio, los cerebros fueron almacenados en PFA al 4% durante 3 días para luego ser transferidos a una solución de sacarosa al 15 % en buffer de fosfatos (PBS 1X, 137 mM NaCl, 2.7 mM kCl, 8 mM Na_2HPO_4 y 2 mM KH_2PO_4) durante 48 horas a -20°C y luego a una solución de sacarosa al 30 % en PBS durante otras 48 horas a -20°C . Utilizando un criostato (CM 1520, Leica) se realizaron cortes coronales de $40 \mu\text{m}$ que fueron almacenados en PBS hasta su análisis. Los cortes fueron montados en portaobjetos gelatinizados (1 g de gelatina, 0.1 g de $\text{CrK}(\text{SO}_4)$, etanol del 96 al 30%) que se dejaron secar por 3 días para posteriormente ser teñidos siguiendo el tren: 2 minutos en H_2O , 4 minutos en etanol al 70%, 4 minutos en etanol al 90%, 4 minutos en etanol al 96%, 1 minuto en violeta de Cresilo (al 0.1% con dos gotas de ácido acético glacial (CH_3COOH), 2 minutos en etanol al 96%, 1 minuto en xilol y 2 minutos en xileno. Al terminar la tinción las muestras se cubrieron con una capa de resina y un cubreobjetos. Las muestras fueron examinadas con un microscopio óptico y fotografiadas.

5.5. Análisis estadístico

Todos los datos se tabularon y analizaron con el programa SPSS® y los gráficos se hicieron utilizando el programa GraphPad Prism 5.1®. Todos los datos fueron sometidos a la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk y para la homogeneidad de varianzas

se utilizó la prueba de Levene. Todos los datos se reportaron como la media \pm el error estándar de la media (EEM) y se consideraron significativos los datos con una $p \leq 0.05$.

Para comparar las mediciones metabólicas (concentración de glucosa en ayuno, peso, longitud corporal, perímetro abdominal, grasa peripancreática y grasa epididimal) entre ambos grupos (agua y sacarosa al 20%) se utilizó la prueba de t de Student para muestras independientes. Para el análisis densitométrico se dividió la densidad óptica de la proteína de interés entre la densidad óptica del control de carga para obtener un valor relativo por cada animal. Posteriormente estos valores fueron comparados utilizando una prueba de t de Student para muestras independientes. Para comparar los datos de la LTP se tomaron los valores (un pulso cada 20 segundos) de los primeros 5 minutos antes de los trenes y los últimos 5 minutos de registro para cada grupo (SM con NOM, SM con SS, Control con NOM, Control con SS). Se realizó un ANOVA de medidas repetidas para la pendiente del PEPS comparando el incremento en la eficiencia sináptica de cada grupo y una prueba *post hoc* de Tuckey. Se verificó el supuesto de esfericidad del modelo estadístico usando la prueba de Mauchly.

6. Resultados

6.1. Parámetros metabólicos en un modelo de síndrome metabólico

Los resultados obtenidos por el laboratorio de la Dra. Marcia Hiriart muestran que el tratamiento de una dieta alta en sacarosa por 6 meses en ratas Wistar macho ocasiona una desregulación metabólica que se ve reflejada en los principales signos que constituyen al SM. Debido a que este modelo de SM se encuentra bien estandarizado (Velasco et al., 2012; Hernández-Ramírez, 2017; Hernández-Ramírez et al., 2019), sólo se evaluó el efecto nocivo de la dieta sobre la plasticidad sináptica y ciertos componentes del sistema catecolaminérgico y glutamatérgico en estos animales.

Las ratas tratadas con una dieta alta en sacarosa presentan algunos de los principales signos del SM en este modelo que son la hiperglucemia, el incremento de grasa epididimal y peripancreática y la obesidad central (Velasco et al., 2012; Hernández-Ramírez, 2017; Hernández-Ramírez et al., 2019), los cuales son indicadores de una desregulación energética.

6.2. Una dieta alta en sacarosa no desregula la expresión de receptores glutamatérgicos ni dopaminérgicos y no afecta la expresión de TH en ratas con síndrome metabólico

Debido a que los tipos de memoria que se ven afectados en este modelo de SM dependen de hipocampo, se trabajó con la PT de homogenados de esta estructura con la finalidad de saber si previo a un reto cognitivo (como el OLM, MWM u ORM) existe una desregulación en los receptores que inician (NMDA y AMPA) o regulan (D_1) los mecanismos moleculares subyacentes al aprendizaje y la memoria o bien en la enzima determinante para la síntesis de la dopamina (TH), la cual funciona como un neuromodulador.

La cantidad óptima de proteínas utilizadas en el Western-Blot se determinó mediante una curva de concentración en la cual se tomaron en cuenta la cantidad de muestra disponible (PT de homogenados de hipocampo) y la cantidad de reactivos (anticuerpos primarios y secundarios). De esta manera, el volumen que más se ajustó a las necesidades del trabajo fueron 20 μ g.

6.2.1. Receptores glutamatérgicos

La cantidad de receptores NMDA y AMPA se determinó mediante la detección de la subunidad constitutiva GluN1 y GluA1, respectivamente, por Western-Blot (fig. 14).

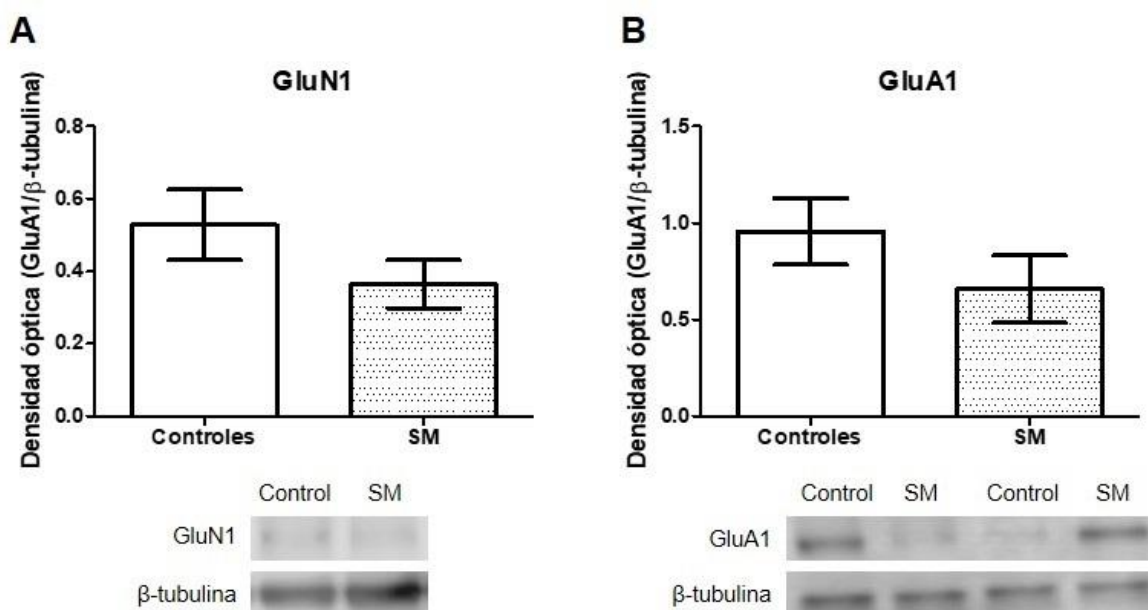


Figura 14. Cantidad de subunidades GluN1 (NMDA) y GluA1 (AMPA) en hipocampo de ratas tratadas con una dieta alta en sacarosa. A. Las ratas tratadas con la dieta alta en sacarosa muestran una leve disminución en la cantidad de receptores, pero dicha disminución no es estadísticamente significativa (ratas tratadas: n = 4, ratas controles: n = 5). **B.** Al igual que en la subunidad GluN1, las ratas tratadas con la dieta alta en sacarosa muestran una leve disminución en la cantidad de receptores, pero dicha disminución no es estadísticamente significativa, además de que la cantidad de receptores entre ambos grupos parece ser más heterogéneo (ratas tratadas: n = 5, ratas controles: n = 5).

Tras analizar la densidad óptica de la proteína de interés, la prueba de t de Student muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de subunidades constitutivas de los receptores NMDA y AMPA, GluN1 ($p > 0.280$) y GluA1 ($p > 0.257$) respectivamente, entre las ratas a las cuales se les suministró la dieta alta en sacarosa y las ratas controles.

Debido a esto, la dieta alta en sacarosa no afecta la síntesis de los receptores glutamatérgicos NMDA ni AMPA en un estadio en el cual no existe un reto cognitivo.

6.2.2. Receptor D_1 y TH

La cantidad del receptor D_1 y de TH se determinó mediante su detección por Western-Blot (fig. 15).

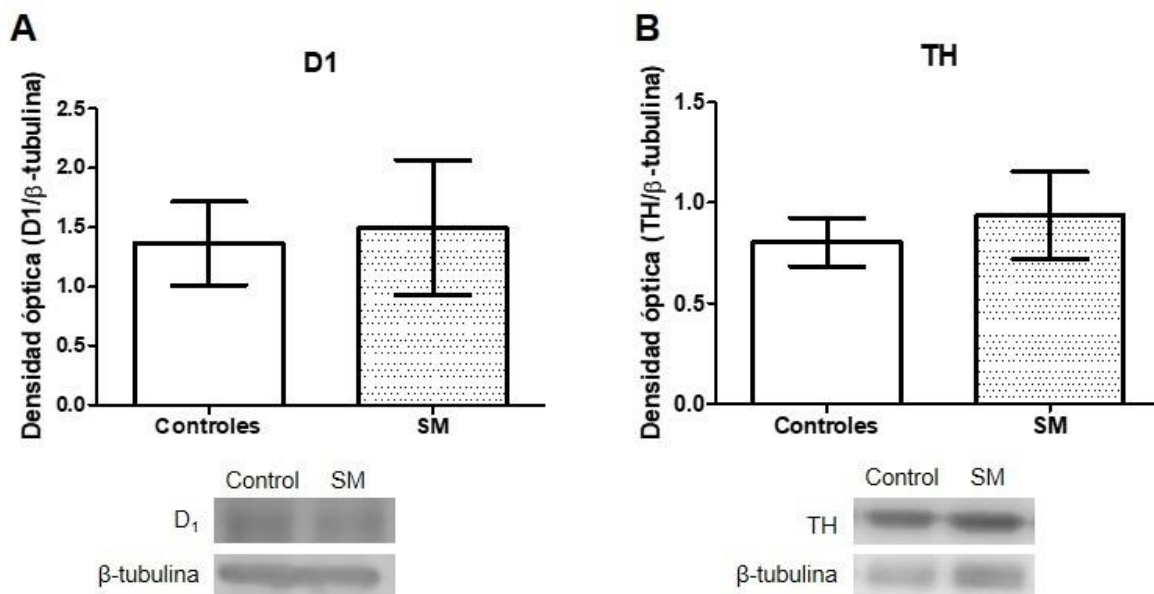


Figura 15. Cantidad de receptor D_1 y TH en hipocampo de ratas tratadas con una dieta alta en sacarosa. **A.** No existen diferencias estadísticamente significativas en la síntesis del receptor D_1 entre las ratas tratadas con la dieta y las ratas controles (ratas tratadas: $n = 9$, ratas controles: $n = 8$). **B.** La cantidad de TH en las ratas tratadas con la dieta y las ratas controles no es estadísticamente diferente (ratas tratadas: $n = 7$, ratas controles: $n = 9$).

Tras analizar la densidad óptica de la proteína de interés, la prueba de t de Student muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas en la cantidad del receptor D_1 ($p > 0.853$) ni de la enzima TH ($p > 0.584$) entre las ratas a las cuales se les suministró la dieta alta en sacarosa y las ratas controles.

Debido a esto, la dieta alta en sacarosa no afecta la cantidad total de TH ni la síntesis del receptor D_1 en un estadio en el cual no existe un reto cognitivo.

6.3. LTP

6.3.1. Histología

La histología muestra que tanto el electrodo de registro como el electrodo de estimulación estuvieron correctamente colocados en la vía del patrón perforante al giro dentado en el hipocampo de las ratas que fueron sometidas a la prueba electrofisiológica (fig. 16).

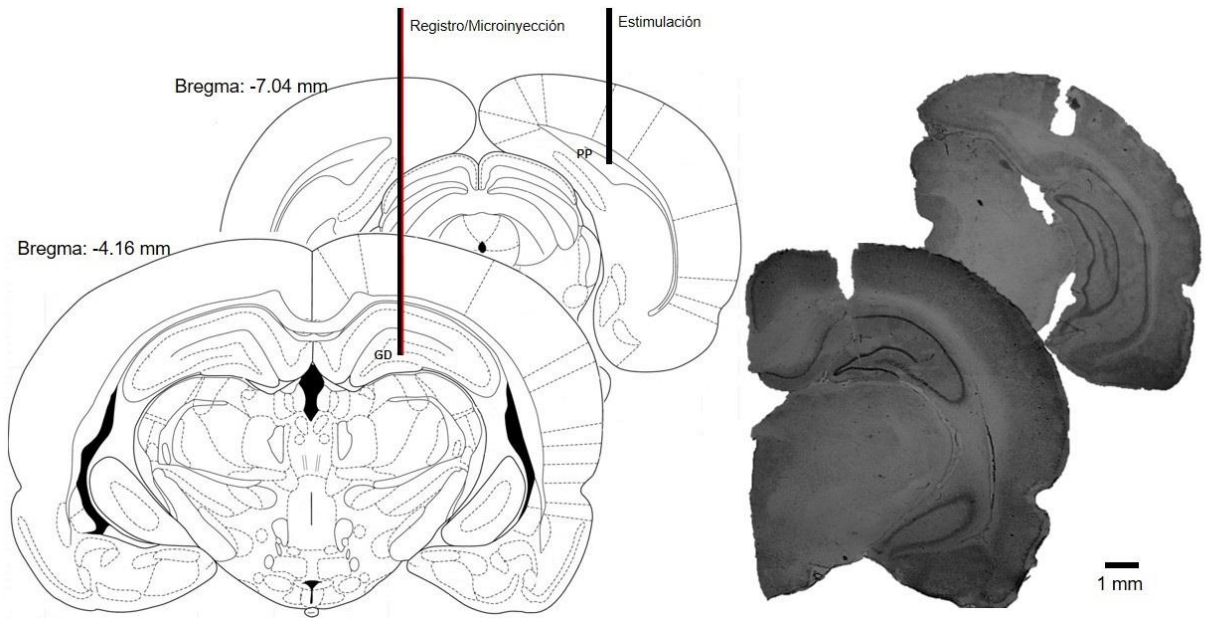


Figura 16. Ubicación de los electrodos de estimulación, registro y de la microinyección. Representación esquemática de la ubicación del electrodo de estimulación en el patrón perforante (PP) y el electrodo de registro en giro dentado (GD). Se muestran cortes coronales donde se aprecia la correcta colocación de los electrodos en GD y PP. Escala 1 mm.

6.3.2. *La administración de nomifensina recupera el incremento en la eficiencia sináptica en ratas con síndrome metabólico*

Debido a que los tipos de memoria que se ven afectados en este modelo de SM dependen de hipocampo (Hernández-Ramírez, 2017; Guzmán-Ramos, 2018), se realizó la LTP en la vía del patrón perforante al giro dentado con la finalidad de saber si existe o no una afectación en la plasticidad sináptica. Para evaluar la potenciación sináptica durante la prueba, se midió la pendiente (m) de los PEPS en cada grupo (n: SM con NOM = 5, SM con SS = 5, Controles con NOM = 3, Controles con SS = 3) antes y después de la estimulación tetánica (fig. 17). Se consideraron los 5 minutos previos a los trenes de estimulación como la línea basal (LB) y los 5 minutos finales de registro como línea final (LF). El incremento en la eficiencia sináptica de cada animal se calculó comparando cada pulso de la LF con cada pulso de la LB, en donde el promedio de la totalidad de pulsos de la LB equivale al 100% y el valor de cada pulso de la LB oscila alrededor del 100. De esta manera, el incremento de la eficiencia sináptica se interpretó como un aumento en porcentaje de cada pulso en la LF (fig. 18).

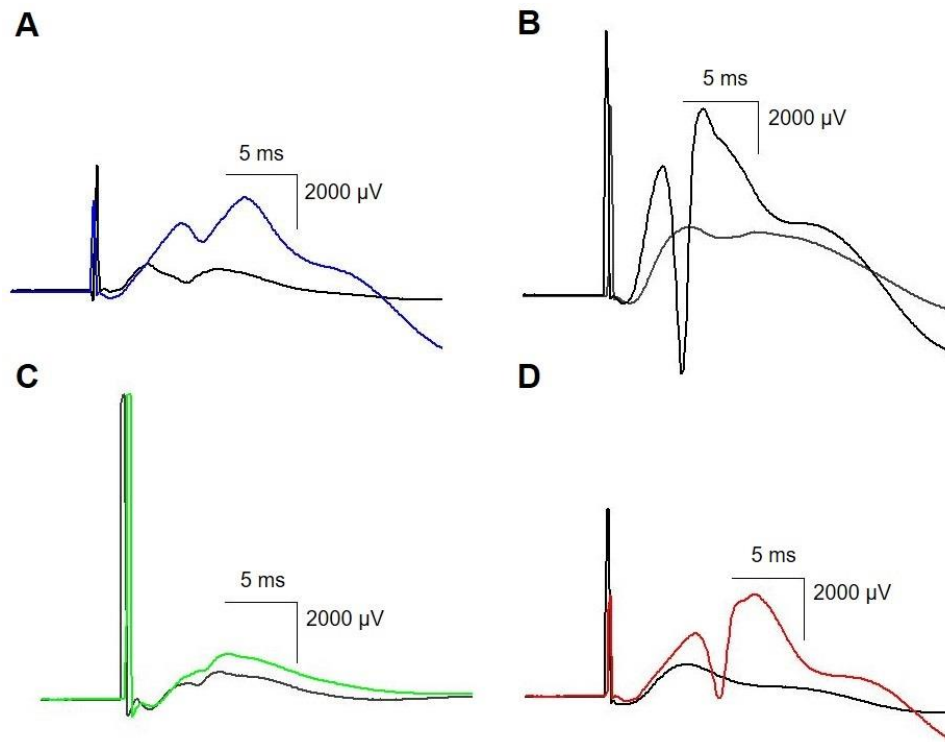


Figura 17. Señales representativas antes y después de la estimulación tetánica. En cada señal se muestra la LB (de color gris, al fondo) y la LF (de color azul, negro, verde y rojo, al frente) y se aprecia la espiga poblacional (primer componente de la señal) y el PEPS (segundo componente de la señal). **A.** Ratas controles microinyectadas con SS en las cuales se observa un incremento normal de la espiga poblacional y del PEPS después de la estimulación con los trenes de alta frecuencia. **B.** Ratas controles microinyectadas con NOM en las cuales se observa un crecimiento mayor, tanto en la espiga como en el PEPS. **C.** Ratas con SM microinyectadas con SS en las cuales se observa una LB poco definida y un incremento pobre de ambos componentes. **D.** Ratas con SM microinyectadas con NOM en las cuales se observa una LB poco definida y un incremento de la espiga poblacional y del PEPS similar al de las ratas controles microinyectadas con SS después de la estimulación, además de una clara diferenciación de ambos componentes. n: SM con NOM = 5, SM con SS = 5, Controles con NOM = 3, Controles con SS = 3. Escala $\mu\text{V}/\text{ms}$.

El PEPS es un indicador de la permeabilidad de la membrana sináptica y la espiga poblacional de la permeabilidad de la membrana en los somas de las células granulares del giro dentado (Huang et al., 2012). La medición del PEPS muestra indirectamente la permeabilidad de la membrana sináptica y la medición de la espiga poblacional muestra indirectamente la permeabilidad de la membrana en el soma. El incremento en ambos componentes de la LTP, tanto en el PEPS y como en la espiga poblacional, se debe a los cambios plásticos que tienen lugar después de la estimulación tetánica (mayor número de receptores insertados y activados en la membrana, modificaciones postraduccionales en ciertos canales que le otorgan un mayor tiempo de apertura, crecimiento dendrítico, etc.). La forma de registrar la eficiencia sináptica durante la LTP puede ser midiendo la amplitud (mV)

y/o la pendiente (m) del PEPS o de la espiga poblacional. Entre mayor sea el incremento de la eficiencia sináptica, mayor será la mV y la m de los PEPS (mPEPS, mVPEPS) y de la espiga poblacional (m, mV).

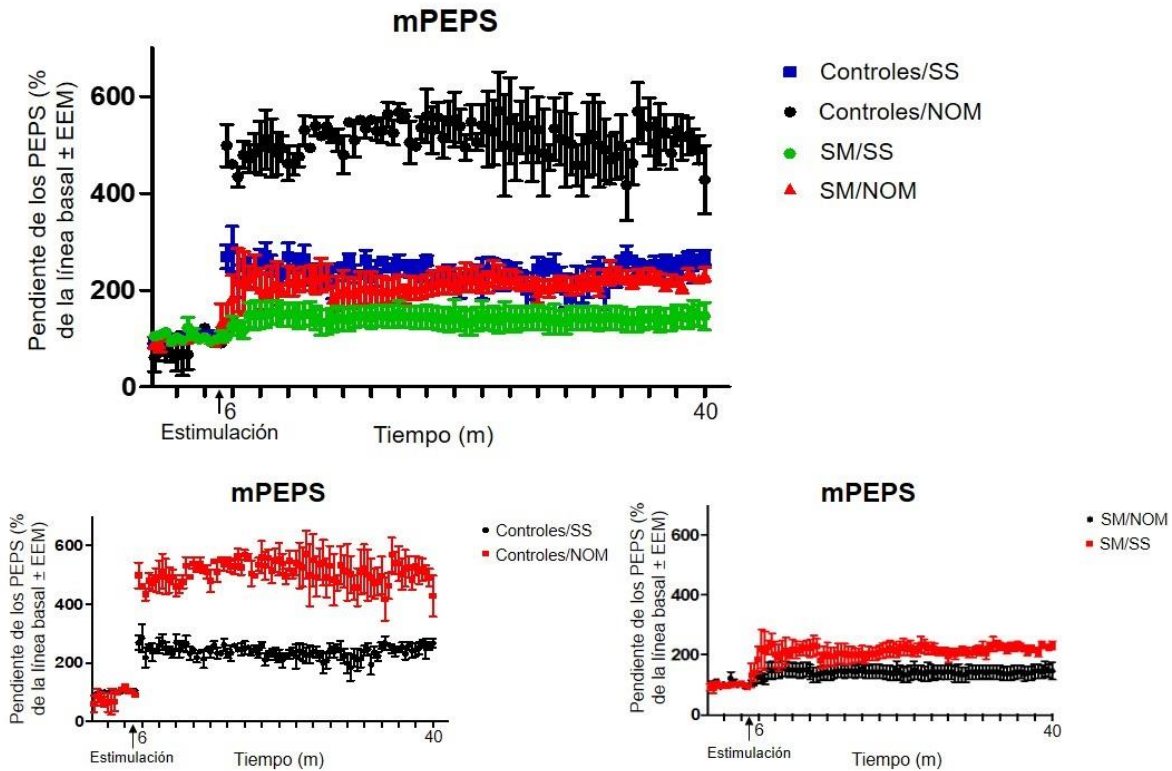


Figura 18. Incremento en la eficiencia sináptica. A. Aumento en porcentaje de la eficiencia sináptica de los 4 grupos. B. Las ratas con SM a las que se les microinyectó NOM en el hipocampo muestran un incremento en la eficiencia sináptica similar al de las ratas controles microinyectadas con SS. Por otro lado, el incremento de la eficiencia sináptica de las ratas con SM a las que se les microinyectó SS se mantiene en niveles subóptimos en comparación con las ratas controles a las que se les microinyectó SS (SM con NOM = 5, SM con SS = 5, Controles con NOM = 3, Controles con SS = 3).

Tras analizar el incremento en porcentaje de la m de los PEPS, la prueba de ANOVA de medidas repetidas muestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos ($F_{7,384} = 80.05$, $p = 0.0001$). La prueba *post hoc* de Tukey indica que existen diferencias significativas entre el incremento en porcentaje de la eficiencia sináptica de los grupos C+SS (incremento promedio de 192.31%) y C+NOM (incremento promedio de 405.60%), C+SS y SM+SS (incremento promedio de 51.46%), C+NOM y SM+SS, C+NOM y SM+NOM (incremento promedio de 185.79%) ($p < 0.0001$), más no entre los grupos C+SS y SM+NOM.

El hecho de que en todos los grupos se pudo inducir la LTP (con un incremento de la LF mayor al 20% con respecto a la LB) indican que, tal y como había reportado Hernández-

Ramírez (2017), las ratas tratadas con una dieta alta en sacarosa y diagnosticadas con SM muestran una afectación en el mantenimiento de la LTP ya que éste es subóptimo comparado con las ratas controles a las que se les microinyectó SS. Por otro lado, incrementar los niveles de catecolaminas en el espacio sináptico en ratas con SM restaura la LTP a niveles normales y la administración de nomifensina en ratas controles incrementa la potenciación aún más.

7. Discusión

7.1. Una dieta alta en sacarosa no afecta la síntesis de las subunidades GluN1 y GluA1 de los receptores glutamatérgicos y disminuye la eficiencia sináptica en ratas con síndrome metabólico

Los receptores glutamatérgicos ionotrópicos NMDA y AMPA median la transmisión sináptica rápida en el hipocampo y su importancia en el aprendizaje y la memoria radica en su acción concomitante para desencadenar la activación de segundos mensajeros que promueven una serie de modificaciones postraduccionales que incrementa la permeabilidad de cierto tipo de canales iónicos y la síntesis proteica (Frey et al., 1993; Spencer & Murphy, 2002; Whitlock et al., 2006). Los receptores NMDA y AMPA participan en el incremento en la eficiencia sináptica promoviendo mecanismos asociados a este fenómeno como el crecimiento dendrítico, la síntesis de receptores y las modificaciones postraduccionales de ciertas proteínas (Herring & Nicoll, 2016). Estos cambios plásticos son el sustrato sobre el cual se ha descrito al aprendizaje y la memoria en términos celulares. Sin embargo, el papel que ambos tipos de receptores desempeñan difiere dependiendo de la etapa del aprendizaje y la memoria de la cual se hable (Gurden et al., 2000; Squire, 2014).

Trabajos anteriores han descrito un incremento en la liberación de glutamato en ratas tratadas con una dieta hipercalórica en un estado basal (Valladolid-Acebes et al., 2012) y durante un reto cognitivo (Hernández-Ramírez et al., 2019). Debido a esto, resultaba posible que, como un mecanismo homeostático de la transmisión glutamatérgica para evitar la excitotoxicidad (Thomas et al., 2011); existiera una disminución en la cantidad de receptores glutamatérgicos ionotrópicos, la cual se vería reflejada en una menor cantidad de las subunidades constitutivas GluN1 y GluA1 de los receptores NMDA y AMPA. Se especulaba que la disminución en la cantidad de receptores NMDA y AMPA figuraría como una de las causas del deterioro cognitivo en los animales tratados con una dieta hipercalórica (Greenwood & Winocur, 2001; Jurdak & Kanarek, 2009; Kanoski & Davidson, 2011; Murray et al., 2009; Hernández-Ramírez, 2017; Hernández-Ramírez et al., 2019) impidiendo la formación de la memoria y disminuyendo la eficiencia sináptica en la LTP. Sin embargo, los resultados de este trabajo no muestran una disminución significativa de las subunidades constitutivas de los receptores NMDA y AMPA, pero sí una respuesta menos potenciada durante la LTP de ratas con SM, lo cual es un indicador de una menor plasticidad sináptica.

Los resultados aquí presentados, y dándole mayor peso a la transmisión glutamatérgica, sugieren que el daño en la memoria dependiente de hipocampo (Hernández-

Ramírez, 2017; Hernández-Ramírez et al., 2019) y la eficiencia sináptica disminuida causada por el SM pueden deberse a la desregulación de mecanismos que involucran el reclutamiento de los receptores NMDA y AMPA a sitios específicos de la sinapsis y no necesariamente a la cantidad total de receptores en respuesta al exceso de glutamato en el espacio sináptico. En el Western-Blot del homogenado de hipocampo se analiza la totalidad de subunidades constitutivas sintetizadas y no se discrimina en cuanto a su distribución subcelular, por lo cual es posible que la afectación a la memoria y la plasticidad sináptica en el LTP en este modelo de SM bajo la perspectiva glutamatérgica se deba a: 1) la desregulación de ciertas modificaciones postraduccionales y el tráfico de receptores dentro de la célula y 2) la desregulación en la distribución, inserción y mantenimiento en sitios específicos de la membrana celular. A continuación se discuten dichas posibilidades.

7.1.1. Una dieta hipercalórica puede afectar la distribución y el tráfico de receptores glutamatérgicos en la postsinapsis

Los receptores glutamatérgicos ionotrópicos se distribuyen en proporciones diferentes en las neuronas postsinápticas, tanto en los espacios sinápticos y extrasinápticos de la membrana celular como en regiones específicas dentro de la célula (Sanz-Clemente et al., 2013). Después de su síntesis en los ribosomas y de su movilización a las terminales sinápticas, los receptores ionotrópicos se agrupan junto a proteínas accesorias en la densidad postsináptica (PSD), que es una delgada región del citoesqueleto situada debajo de la membrana celular que alberga ciertas proteínas de andamiaje (Kennedy, 1997; Walters & Matus, 1975). Este agrupamiento facilita la transmisión eficiente y rápida debido a que la PSD es una estructura dinámica que mantiene y moviliza a los receptores sintetizados o reciclados a las sinapsis, ya sea de la PSD a ciertas regiones de la membrana o de espacios membranales extrasinápticos a sinápticos (Chowdhury & Hell, 2018). La alteración de la distribución normal de los receptores NMDA y AMPA en la PSD puede contribuir a una deficiencia en la comunicación sináptica y dicha alteración se puede deber a la desregulación en el anclaje de los receptores. La forma en la que ambos tipos de receptores permanecen anclados a la PSD para su posterior inserción en la membrana es diferente. Mientras los receptores NMDA permanecen fuertemente anclados a la PSD (Moon et al., 1994) y parecen no verse afectados por factores dietéticos (Spinelli et al., 2009; El-Husseini & Brecht, 2002), el anclaje de los receptores AMPA es más lábil debido a su ciclo dinámico de reciclamiento (Malenka & Nicoll, 1999; Hayashi et al., 2000) y se ve fuertemente afectado por la dieta (Spinelli et al., 2009).

Las subunidades del receptor AMPA se anclan a la PSD mediante una interacción directa con proteínas tipo guanilato cinasa asociada a la membrana (MAGUK, por sus siglas en inglés) que poseen un dominio PDZ (como SAP-97 y PSD-95), mediante una interacción MAGUK/estargazina/subunidad AMPA (como con PSD-95) (El-Husseini & Brecht, 2002) o mediante una interacción directa con la PSD/membrana (Spinelli et al., 2009). Además, PSD-95 interacciona con los dominios PDZ de la estargazina, la cual es la proteína responsable del tráfico del receptor AMPA (Chen et al., 2000). Se ha reportado que el anclaje y

permanencia de PSD-95 (El-Husseini & Brecht, 2002) y la subunidad GluA1 (Spinelli et al., 2009) en la PSD depende de la palmitoilación, una modificación postraduccional que involucra la adición de ácido palmítico en los residuos de cisteína (Topinka & Brecht, 1998) mediante un enlace tioéster relativamente lábil (Dunphy & Linder, 1998; Resh, 1999). La palmitoilación es un proceso reversible regulado por la actividad sináptica y es necesaria para mantener a PSD-95 y GluA1 (Spinelli et al., 2009) agrupadas en la PSD (Milligan et al., 1995; Mumby, 1997). Diferentes trabajos han descrito que la alteración de la palmitoilación de PSD-95 y GluA1 en animales sometidos a una dieta hipercalórica repercute en la plasticidad sináptica y en la memoria espacial (Malenka & Nicoll, 1999; Hayashi et al., 2000; El-Husseini & Brecht, 2002) y que tal alteración se debe a la acción conjunta de la resistencia a la insulina y el exceso de palmitato en el hipocampo (Spinelli et al., 2009).

7.1.2. Desregular la palmitoilación de los receptores AMPA puede afectar su inserción en la membrana celular en un modelo de resistencia a la insulina

Spinelli y colaboradores (2009) demuestran que la afectación en la memoria espacial y en la plasticidad sináptica de roedores tratados con una dieta hipercalórica durante 6 semanas se debe al exceso de palmitato en el hipocampo y a la desregulación en las vías efectoras de la insulina en esta misma estructura. Al evaluar la cantidad total de ácidos grasos, la sensibilidad a la insulina y la palmitoilación de receptores NMDA y AMPA en el hipocampo de roedores sometidos a la dieta, estos autores señalan la existencia de: 1) una acumulación excesiva de ácido palmítico, 2) un estado basal de hiperfosforilación con la consecuente pérdida de la fosforilación dependiente de insulina de Akt y sus principales efectores río abajo (GSK3 β y FoxO3a) y 3) un incremento en la palmitoilación de las subunidades GluA1 y GluA2. Este grupo señala que la hiperpalmitoilación de GluA1 y GluA2 se debe al exceso de actividad de zDHHC3 (una enzima perteneciente a las acil transferasas (PATs) con dominio aspartato-histidina-histidina-cisteína tipo dedo de zinc (Greaves & Chamberlain, 2011), la cual regula particularmente la palmitoilación de estas dos subunidades y que a su vez es regulada por FoxO3a. Estos datos muestran que la hiperinsulinemia causada por una dieta hipercalórica desregula las vías efectoras de la insulina en el hipocampo mediante la hiperfosforilación de FoxO3a, uno de los principales efectores del RI cuya hiperfosforilación activa el factor de transcripción que promueve la sobreexpresión de zDHHC3, la enzima que frente al exceso de ácido palmítico se autopalmitoila para posteriormente hiperpalmitoilar a la subunidad GluA1, impidiendo de esta manera su inserción en la membrana sináptica.

A pesar de no existir una diferencia significativa en la cantidad total de subunidades constitutivas de los receptores AMPA en el homogenado total de hipocampo, es posible que el daño a la memoria reportado en estudios anteriores y la disminución en la eficiencia sináptica descrito en este trabajo se deba a la hiperpalmitoilación de la subunidad GluA1. La hiperpalmitoilación impide la inserción de la subunidad GluA1 en la membrana sináptica (un mecanismo de reclutamiento necesario durante la actividad sináptica mantenida, como la LTP o un reto cognitivo, que da paso a la activación de los mecanismos subyacentes a la

formación de la memoria (Whitlock et al., 2006)) debido a que la adición de ácido palmítico regula negativamente su fosforilación, una modificación postraduccional necesaria para su inserción en la membrana sináptica (Spinelli et al., 2009). De esta manera, la hiperinsulinemia reportada en este modelo de SM (Velasco et al., 2012; Hernández-Ramírez, 2017; Hernández-Ramírez et al., 2019) podría ocasionar una desregulación en las vías efectoras de la insulina en el hipocampo afectando el reclutamiento de los receptores AMPA en la membrana sináptica. La presencia de un menor número de receptores AMPA en la membrana sináptica durante los trenes de estimulación, al igual que un número menor de receptores disponibles para ser insertados debido a su hiperpalmitoilación, podría explicar la respuesta menos potenciada (un menor incremento en la eficiencia sináptica) en la LTP de ratas con SM. Sin embargo, para comprobar que mediante este mecanismo el SM afecta la plasticidad sináptica en el hipocampo y consecuentemente la memoria, resulta necesario comprobar que el exceso de insulina periférica afecta las vías efectoras de los RI en el hipocampo y la inserción de los receptores AMPA en la membrana.

Spinelli y colaboradores (2009) demostraron el efecto de la insulina periférica en las vías efectoras de los RI al comprobar que cultivos neuronales expuestos a un medio enriquecido con altos niveles de insulina periférica y ácido palmítico muestran las alteraciones que se asemejan a las observadas en los ratones expuestos a una dieta hipercalórica y que dicho tratamiento también afecta la plasticidad sináptica. Analizando la señalización de la insulina en un cultivo neuronal enriquecido con palmitato y altos niveles de insulina (llamado IPA), estos autores confirman que la hiperpalmitoilación de GluA1 se debe al incremento de ácido palmítico y a la autopalmitoilación de la palmitoiltransferasa zDHHC3 cuya transcripción se ve incrementada a su vez por la hiperfosforilación de FoxO3. Tras evaluar en el IPA la localización subcelular de los receptores AMPA con suerato de sulfosuccinimidilo (BS³, un agente que forma grupos de subunidades expresadas en la superficie celular) se encontró una alta concentración de GluA1 en el citoplasma y bajas concentraciones en la membrana celular. Sumado a esto, una prueba de inmunohistoquímica muestra un incremento de GluA1 en Golgi y un decremento en las neuritas. Además, medido por patch-clamp, una técnica en la que se monitorea a nivel membranar la actividad específica de ciertos receptores, las corrientes excitatorias postsinápticas (CEPS) mediadas por los receptores AMPA fueron significativamente menores, mientras las CEPS mediadas por los receptores NMDA no se vieron afectadas. Para confirmar que la movilización de receptores AMPA a la membrana se ve afectada por la dieta, estos mismos autores utilizaron una LTP química, prueba en la cual se ha reportado con anterioridad un incremento de receptores AMPA con subunidades GluA1 en la membrana sináptica (Ahmad et al., 2012), y observaron la abolición de la potenciación sináptica, además de un decremento en la fosforilación de GluA1. Esto indica que la inhibición de la fosforilación de las subunidades GluA1 debido a su hiperpalmitoilación afecta su tasa de recambio en la membrana sináptica, repercutiendo en la plasticidad neuronal. Sumado a esto, las pruebas de inmunohistoquímica muestran la

posibilidad de que la desregulación de los receptores AMPA comience incluso desde su movilización a las terminales sinápticas.

Utilizando pruebas histoquímicas, Spinelli y colaboradores (2009) demuestran que el IPA reduce la interacción de GluA1 con PSD-95 y actina al no co-localizar, esto sin afectar la cantidad total de PSD-95 o la palmitoilación de PSD-95, sugiriendo una baja afinidad entre la subunidad AMPA y las proteínas de andamiaje. De ser así, la hiperpalmitoilación de GluA1 no solo afectaría su inserción en la membrana sináptica, sino también su interacción con proteínas de andamiaje que promueven su movilización y mantenimiento en la PSD. De esta manera, la hiperinsulinemia y la acumulación excesiva de ácido palmítico en el hipocampo pueden también afectar la interacción de GluA1 con PSD-95, la cual resulta necesaria para la plasticidad sináptica.

7.1.3. La hiperpalmitoilación en un modelo de resistencia a la insulina afecta únicamente a los receptores AMPA

Se ha demostrado que la dispersión de PSD-95 en la PSD ocasiona la pérdida de subunidades AMPA y la reducción de su actividad en las sinapsis, además de que prevenir la despalmitoilación de PSD-95 bloquea la internalización de los receptores AMPA mediada por glutamato (Milligan et al., 1995; Mumby, 1997). Esto indica que la palmitoilación de PSD-95 a la membrana celular es necesaria para el agrupamiento y mantenimiento de las proteínas que interactúan con esta MAGUK como la estargazina y las subunidades de los receptores AMPA y NMDA (El-Husseini & Brecht, 2002). Sumado a esto, se ha reportado que la sobreexpresión de PSD-95 acelera el desarrollo de sinapsis excitatorias y potencia el agrupamiento selectivo de los receptores AMPA en la PSD (El-Husseini & Brecht, 2002). Debido a esto, parece ser que la hiperinsulinemia y el exceso de ácido palmítico tienen un efecto directo únicamente en la inserción de la subunidad GluA1 en la membrana sináptica y en su interacción con proteínas de andamiaje, sin afectar a PSD-95. La importancia de PSD-95 radica en su interacción con los receptores glutamatérgicos y su disrupción en las terminales postsinápticas del hipocampo altera la plasticidad en la LTP y la LTD no ocurre (Migaud et al., 1998). Las anomalías en la plasticidad sináptica causadas por la despalmitoilación de PSD-95 explican por qué ratones knockout para PSD-95 presentan problemas al aprender tareas de memoria espacial (Migaud et al., 1998), resaltando la importancia de la interacción de PSD-95 con los receptores tipo AMPA.

Los estudios anteriores muestran que la acumulación excesiva de ácido palmítico y el estado de hiperfosforilación de FoxO3 en el hipocampo, ambos consecuencia del consumo prolongado de una dieta hipercalórica, provocan la sobreexpresión y autopalmitoilación de zDHHC3 para después hiperpalmitoilar a la subunidad GluA1. La hiperpalmitoilación de la subunidad GluA1 regula negativamente su fosforilación e imposibilita su inserción en la membrana sináptica, además de que impide su interacción con PSD-95 y su mantenimiento en la PSD. Desde una perspectiva puramente glutamatérgica, esto podría explicar por qué en los resultados aquí presentados se muestra una disminución en la plasticidad sináptica

durante la prueba de LTP y no una disminución en la cantidad total de las subunidades constitutivas GluN1 y GluA1. La respuesta menos potenciada en la LTP de ratas con SM se puede deber a un número relativamente bajo de receptores AMPA insertados en la membrana sináptica y a pocos receptores disponibles para su inserción después de los trenes de estimulación. Extrapolado a la conducta, Spinelli y colaboradores (2009) han mostrado que silenciar la expresión de zDHHC3 en animales tratados con una dieta hipercalórica previene la afectación en la memoria espacial y que agregar durante la LTP 2-bromopalmitato, un inhibidor de la palmitoilación, incrementa la eficiencia sináptica en animales tratados con este tipo de dietas.

Para poder corroborar que la disminución en la eficiencia sináptica en ratas con SM se debe a la hiperpalmitoilación sería necesario evaluar la cantidad de receptores glutamatérgicos fosforilados y palmitoilados en la membrana sináptica y extrasináptica, en la PSD y en el citoplasma. Para saber si previo a algún estímulo que desencadene la movilización de receptores a la membrana sináptica existe alguna alteración en sus modificaciones postraduccionales es necesario conocer su distribución en los diferentes dominios subcelulares en un estado basal, durante cierta prueba o tarea que promueva dicha movilización (como una prueba de OLM) y cierto tiempo posterior a la prueba (alrededor de 40 minutos para memoria a corto plazo y unas horas para memoria a largo plazo). De esta forma sería posible saber si la distribución de los receptores en los diferentes dominios subcelulares se ve afectada en un inicio sólo por la dieta, si uno de los mecanismos por los cuales el SM afecta la plasticidad radica en la movilización de los receptores durante la adquisición de la información y si tal afectación tiene una repercusión en la formación de la memoria, ya sea a corto o largo plazo.

7.2. Una dieta alta en sacarosa no afecta la síntesis de TH ni del receptor D₁ y la administración de un inhibidor de la recaptura de catecolaminas recupera el incremento en la eficiencia sináptica en ratas con síndrome metabólico

En un principio, la dopamina había sido descrita como un neurotransmisor clave en procesos relacionados con el comportamiento, la motivación y la recompensa, el sueño y la vigilia, la actividad motora y el estado de ánimo (Benes, 2001). Sin embargo, en las últimas décadas se ha demostrado que la dopamina actúa como modulador de la plasticidad neuronal y del aprendizaje y la memoria en el hipocampo (Huang & Kandel, 1995; Jay, 2003; Melo et al., 2019). Actualmente se sabe que, después de la estimulación de alta frecuencia en la LTP, el incremento de la fuerza sináptica es regulado por la acción de moduladores endógenos como la dopamina y la norepinefrina y que dicha neuromodulación puede incrementar la plasticidad neuronal dependiendo del número de proyecciones catecolaminérgicas en la vía y del tipo de receptores presentes en la sinapsis (Swanson, 1982).

Estudios anteriores han reportado una disminución de norepinefrina y dopamina en el hipocampo durante la fase de adquisición en el OLM de animales con SM y una afectación en el aprendizaje del OLM en ratas con SM a las que se les microinyectó nomifensina (un

inhibidor de la recaptura de catecolaminas) en el hipocampo 15 minutos antes de la adquisición (Hernández-Ramírez et al., 2019). Debido a ello resultaba posible que la causa de una menor cantidad de catecolaminas en el hipocampo de las ratas con SM fuera una menor cantidad de TH y, como consecuencia de un mecanismo homeostático de la transmisión dopaminérgica, una mayor cantidad de receptores D₁. También resultaba probable que al microinyectar nomifensina en el hipocampo de ratas con SM 15 minutos antes de la estimulación en la LTP se produciría un incremento en la eficiencia sináptica de manera similar que en las ratas controles, supliendo la baja cantidad extracelular de catecolaminas. Los resultados del Western-Blot en este trabajo no muestran una disminución significativa de TH ni una mayor cantidad de receptores D₁ y los resultados de la LTP muestran que la aplicación de nomifensina en el hipocampo de ratas con SM incrementa la eficiencia sináptica.

Estos resultados sugieren que la menor cantidad de norepinefrina y dopamina observada en el hipocampo de ratas con SM durante la adquisición en la prueba de OLM no se debe a una menor cantidad de TH y que la recuperación de la memoria en el OLM y el aumento de la eficiencia sináptica en la LTP después de la administración de nomifensina se deben al efecto neuromodulador de las catecolaminas que incrementa la plasticidad sináptica aún sin existir diferencias en la cantidad de receptores tipo D₁. De esta manera, es probable que la menor cantidad de norepinefrina y dopamina presentes en el espacio sináptico durante un reto cognitivo en ratas con SM se deba a la desregulación ya sea de la liberación, recaptura y/o la degradación de catecolaminas, provocando una disminución en la activación de sus receptores. Debido a ello, inhibir con nomifensina la recaptura de catecolaminas en ratas con SM incrementa la eficiencia sináptica durante el LTP ya que el tiempo de permanencia de estos neurotransmisores en el espacio sináptico es mayor, prolongando el tiempo de activación de sus receptores y sus vías efectoras.

7.2.1. Inervación de terminales catecolaminérgicas en el hipocampo y su importancia en la LTP

El hipocampo recibe terminales catecolaminérgicas de diferentes estructuras como el área tegmental ventral (VTA), el núcleo accumbens (NAC) y la sustancia nigra (Swanson, 1982). Las terminales catecolaminérgicas que se encuentran en mayor proporción en el hipocampo son las dopaminérgicas, y es también este neurotransmisor y sus receptores los que se encuentran más estrechamente relacionado con la neuromodulación del aprendizaje y la memoria (Frey et al., 1993; Jay et al., 1998; Spencer & Murphy, 2002; Gurden et al., 2000). El subículo es el área en la que se ha reportado un mayor número de terminales catecolaminérgicas, principalmente la parte ventral y caudal (Hortnagl et al., 1991). A nivel ultraestructural, las terminales TH-inmunoreactivas forman sinapsis simétricas con dendritas y somas de las células granulares del giro dentado (Milner & Bacon, 1989) y la caracterización de poblaciones neuronales que expresan receptores tipo D₁ se concentran en las mismas células granulares de esta zona (Fremeau et al., 1991). La dopamina puede hiperpolarizar o

despolarizar la membrana de las células inervadas (neuronas presinápticas, postsinápticas o interneuronas) mediante cascadas de segundos mensajeros acoplados a sus receptores, por lo cual el efecto de la dopamina sobre las sinápsis en el hipocampo depende de la cantidad y el tipo de receptores dopaminérgicos presentes en la presinapsis y en la postsinapsis (Yang et al., 1999; Nicola et al., 2000; Tzschentke, 2001). Diferentes trabajos han reportado un número mayor de receptores tipo D1 en las dendritas de la postsinapsis del hipocampo cuyas vías efectoras están fuertemente reguladas por la cantidad de dopamina liberada en la neurotransmisión (Yang et al., 1999; Nicola et al., 2000; Tzschentke, 2001).

El papel de la dopamina en la LTP es modular la plasticidad mediante la activación de segundos mensajeros acoplados a sus receptores, de tal forma que una menor cantidad de dopamina liberada durante la estimulación repercutirá en el incremento de la eficiencia sináptica. Se ha demostrado que inhibir la liberación de dopamina con reserpina (Otmakhova & Lisman, 1996) o destruir selectivamente neuronas catecolaminérgicas que inervan al hipocampo con 6-hidroxidopamina (Yang et al., 2002) impide la formación de la LTP, mientras que la activación de los receptores tipo D1 en la postsinapsis lo restaura. Otros trabajos en los que se emplea el uso de fármacos muestran que utilizar antagonistas de los receptores tipo D1 durante la prueba de LTP en hipocampo impide la potenciación a largo plazo (Yanagihashi & Ishikawa, 1992), afectando principalmente la fase tardía de la LTP (Frey et al., 1991; Swanson-Park et al., 1999; Otmakhova & Lisman, 1996). Los resultados aquí presentados sugieren que el daño en la plasticidad neuronal de ratas con SM, reflejado en un menor incremento de la eficiencia sináptica comparado con ratas controles, puede deberse a una disminución de catecolaminas en el espacio sináptico durante los trenes de estimulación y que incrementar el tiempo de permanencia de estos neurotransmisores en el espacio sináptico restaura la LTP a niveles normales. También se ha reportado que la estimulación con trenes de alta frecuencia en la vía del patrón perforante al giro dentado incrementa la liberación de dopamina proveniente de las proyecciones catecolaminérgicas que inervan a las células granulares del giro dentado (Frey et al., 1990). De esta forma, los resultados de la LTP, sumados a que no existen diferencias en TH ni en D₁ en el hipocampo de ratas con SM, indican que los bajos niveles de catecolaminas en este modelo se pueden deber a una desregulación en su liberación, en su recaptura y/o en su degradación.

7.2.2 Desregulación en la liberación, recaptura y degradación de la dopamina ocasionada por la resistencia a la insulina

Todos los trabajos que han relacionado el consumo de una dieta hipercalórica con alteraciones en el sistema de transmisión dopaminérgica parecen ser consistentes en que el vínculo que une a ambos padecimientos es la desregulación en las cascadas de señalización de los RI (Geiger et al., 2009; Kleinriders et al., 2015; Cai et al., 2018; Fordahl & Jones, 2017). Además, la resistencia local a la insulina es el punto en común con los trabajos enfocados en las alteraciones del sistema glutamatérgico causada por el consumo prolongado de una dieta hipercalórica (El-Husseini et al., 2000; Spinelli et al., 2009). Debido a ello, es

posible que de todos los factores que componen al SM, la hiperinsulinemia sea la de mayor repercusión en la memoria dependiente de hipocampo al desregular las vías eefectoras de los RI en esta estructura. De igual forma, la mayoría de estos trabajos muestran que una dieta hipercalórica genera resistencia a la insulina en el hipocampo debido a los altos niveles de insulina en la sangre, la cual se ha reportado que puede atravesar la BHE y unirse a los RI de las neuronas (Fordahl & Jones, 2017). Así, la desregulación en las vías eefectoras de los RI en el hipocampo causada por la resistencia a la insulina, que a su vez es causada por la hiperinsulinemia, parece ser una de las principales causas de las alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica y dopaminérgica.

Lo reportado por Hernández-Ramírez (2019) muestra que durante la adquisición del OLM existe una baja cantidad de catecolaminas en el hipocampo de ratas con SM y los resultados de este trabajo muestran que no hay una disminución en la cantidad de TH, por lo cual la desregulación puede radicar en su liberación. Geiger y colaboradores (2008) reportan una escasa liberación basal de dopamina en el NAC de ratas tratadas con una dieta alta en sacarosa por 15 semanas al igual que una menor cantidad de DOPAC, un producto de la degradación de dopamina. De igual manera, al estimular la liberación de dopamina eléctricamente y al administrar localmente anfetamina en rebanadas, estos autores observan una disminución en la liberación sólo en ratas tratadas con la dieta. En un trabajo posterior, estos mismos autores indican que la disminución en la liberación de dopamina bajo una dieta hipercalórica se debe a una desregulación en la exocitosis de la dopamina, específicamente en el transporte, ya que observan una disminución en la expresión de RNAm de VMAT2 (Geiger et al., 2009). Sin embargo, la forma en la que una dieta hipercalórica afecta la liberación parece ser poco clara. Geiger y colaboradores (2009) sugieren que la leptina, una hormona producida por los adipocitos que se encuentra involucrada en la disminución del apetito y el aumento en el gasto energético y cuya liberación se ve fuertemente regulada por la insulina (Facey et al., 2017), puede ser la responsable de una menor síntesis de VMAT2. Esta hipótesis se basa en el trabajo de Leininger y colaboradores (2008), quienes reportan que los receptores de leptina (LepRB) en el hipotálamo, en NAC y en VTA modulan la expresión de los VMAT2. De igual manera, Geiger y colaboradores (2009) señalan que otra posible desregulación en la transmisión dopaminérgica puede ocurrir en la recaptura.

Figlewicz y colaboradores (1998) reportan un incremento en los niveles de RNAm del DAT en ratas tratadas con una dieta alta en lípidos, lo cual podría explicar por qué durante las pruebas de electrofisiología en rebanadas Geiger et al. (2008) observan un menor tiempo de permanencia de la dopamina en el espacio sináptico. De esta manera, una dieta hipercalórica podría afectar la liberación y la recaptura de dopamina y los mecanismos subyacentes podrían relacionarse con las vías de señalización de los RI. Fordahl y Jones (2017) apoyan esta hipótesis pues, además de reportar que una dieta hipercalórica afecta la liberación de dopamina, observan una fuerte desregulación en la señalización de los RI que repercute en la expresión e inserción de los DAT en la membrana sináptica. Debido a esto, es posible que múltiples mecanismos se vean afectados en la transmisión dopaminérgica

debido al consumo de una dieta hipercalórica, incluyendo la desregulación de la recaptura de dopamina (Kleinriders et al., 2015; Cai et al., 2018; Fordahl & Jones, 2017).

Debido a que gran número de trabajos han descrito a la hiperinsulinemia como un padecimiento asociado al consumo prolongado de una dieta hipercalórica en ratas (e.g. El-Husseini & Brecht, 2002; Spinelli et al., 2003; Velasco et al., 2012; Hernández-Ramírez, 2017) y a que muchos otros han comprobado que ocasiona resistencia a la insulina en el SNC (El-Husseini & Brecht, 2002; Spinelli et al., 2003; Fordahl & Jones, 2017), estudios recientes han optado por utilizar modelos de resistencia a la insulina en neuronas. Kleinriders et al. (2015) mostraron que la deficiencia de RI en el SNC ocasiona una disfunción mitocondrial y disminuye la transmisión dopaminérgica debido a que la falta de señalización de insulina genera un incremento en los niveles de MAO A y B en neuronas y células gliales. Estos autores utilizaron como modelo ratones knock-out para los RI (NIRKO), los cuales desarrollan SM, cuyos padecimientos son hiperfagia, obesidad, esterilidad y una respuesta disminuida a la hipoglucemia; además de que muestran una disminución significativa de los RI en el hipocampo, corteza prefrontal media, estriado, núcleo accumbens, hipotálamo y VTA.

Kleinriders y colaboradores (2015) reportan que la reducción en la tasa de consumo de oxígeno y el área mitocondrial reducida de neuronas de VTA de ratones NIRKO de 24 meses de edad se debe a una disfunción en las enzimas MAO A y B. Debido a que en dicho trabajo no se describen cambios en los niveles de RNAm de TH en ratones NIRKO, estos autores evocaron la liberación de dopamina mediante estimulación eléctrica esperando no observar ningún cambio en su liberación, a diferencia de lo que reportan Geiger et al. (2009). Efectivamente, estos autores no observan una menor liberación de catecolaminas en ratones NIRKO, pero sí un decremento en las señales evocadas por la dopamina en las neuronas postsinápticas en estriado y NAC. Debido a que se observa una mayor cantidad de RNAm MAO A y B y un incremento proteico de estas enzimas medido por Western-Blot, en este trabajo se argumenta que una menor señalización dopaminérgica en ratones NIRKO se debe a una desregulación en MAO. Para saber de qué forma la escasa señalización de insulina reduce los niveles de MAO A y B, en un trabajo posterior este mismo grupo de investigación estimuló las vías de señalización de la insulina, observando una disminución significativa en los niveles de MAO A y B en neuronas y sólo MAO A en glia (Cai et al., 2018). Debido a ello, es posible que la señalización interna de la insulina suprima la expresión genética de MAO A y B, constituyendo uno de los posibles mecanismos desregulados durante el consumo de una dieta hipercalórica.

7. La escasa liberación de dopamina en el hipocampo repercute en los mecanismos plásticos subyacentes a la LTP

Los neuromoduladores, particularmente la dopamina, pueden regular la inducción y mantenimiento de la LTP en el hipocampo a través de tres posibles mecanismos: 1) un mayor tiempo de apertura de canales de Na^+ y K^+ 2) la modulación de corrientes de Ca^{2+} en canales

dependientes de voltaje (donde el Ca^{2+} actúa por sí mismo como un segundo mensajero) y 3) la activación de PKA y sus vías de señalización. De esta manera, la acción conjunta de la dopamina y el glutamato integran la inducción y el mantenimiento de los mecanismos plásticos que subyacen a la LTP. Los resultados de este trabajo sugieren una deficiencia de dopamina en hipocampo de ratas con SM tal y como se ha reportado anteriormente (Hernández-Ramírez et al., 2019) debido a que el incremento de la eficiencia sináptica en la LTP de ratas con SM es pobre comparado con ratas controles y la sola administración de un inhibidor de la recaptura de catecolaminas restaura la plasticidad a niveles normales. La menor cantidad de catecolaminas en el hipocampo de ratas con SM tiene una repercusión importante en la plasticidad neuronal disminuyendo la acción de los receptores D1. A pesar de ello, la disminución de dopamina en este modelo de SM no disminuye a niveles que afecten la inducción de la LTP, pero sí reduce el efecto de sus receptores y merma el incremento de la eficiencia sináptica.

Diferentes trabajos enfocados en encontrar el tipo de corrientes que la dopamina modifica en la membrana han mostrado que la actividad de sus receptores modula las corrientes de Ca^{2+} a través de canales dependientes de voltaje y producen una lenta inactivación de las corrientes de Na^+ y K^+ en la postsinápsis (Jay, 2003). De esta manera, durante la estimulación tetánica, la dopamina puede facilitar la despolarización de las neuronas postsinápticas o prolongar el tiempo de su despolarización, modulando la excitabilidad de las dendritas y la inducción de la LTP. Al regular la excitabilidad de los canales de K^+ y Na^+ , la dopamina puede inducir la activación de los canales NMDA dependientes de voltaje, favoreciendo la formación de la LTP. Por otro lado, la activación de los canales de Ca^{2+} y NMDA dependientes de voltaje permite la entrada de Ca^{2+} extracelular, el cual actúa como segundo mensajero dentro de la postsinápsis. También se ha reportado que los receptores D1 promueven la liberación de Ca^{2+} de pozas intracelulares (Lezcano & Bergson, 2002), y que calcyon, una proteína que interactúa con receptores D1, potencia la liberación de Ca^{2+} intracelular mediante la acción conjunta de receptores acoplados a Gs y Gq (Lezcano et al., 2000). A través de los receptores D1, la dopamina incrementa los niveles de Ca^{2+} intracelular (Cepeda et al., 1998), cuyo papel de segundo mensajero es clave para la plasticidad neuronal (Frey et al., 1993; Jay et al., 1998; Spencer & Murphy, 2002; Gurden et al., 2000).

La modulación que ejerce la dopamina, que tiene lugar a nivel postsináptico, ocurre mediante mecanismos dependientes de PKA y Ca^{2+} (Wang & O'Donnell, 2001). La activación de estos mecanismos es fundamental para la LTP, lo cual indica la existencia de un sinergismo entre la acción del glutamato sobre los receptores AMPA y NMDA y de la dopamina sobre los receptores D1 (yanagashi & Ishikawa, 1992; Otmakhova & Lisman, 1996; Jay, 2003). De existir una hiperpalmitoilación en las subunidades GluA1 de ratas con SM, y por ende un menor número de receptores AMPA insertados en la membrana (Spinelli et al., 2009), la activación mantenida de los receptores D1 por la administración de nomifensina supliría el papel de los receptores AMPA no insertados en la membrana al inicio

de la LTP. De esta manera, la dopamina podría activar consecuentemente a los receptores NMDA a la par de promover la activación de enzimas como PKA. La administración de nomifensina incrementa la eficiencia sináptica a niveles normales en ratas con SM debido a que la dopamina permanece más tiempo en el espacio sináptico y la activación de los receptores D1 es constante y mantenida.

La acción de los receptores D1 puede inducir la acumulación de AMPc y la consecuente activación de PKA, una de las numerosas proteínas cinasas implicadas en la inducción de la LTP. Se ha reportado que la fosforilación de la subunidad GluA1 y GluN1 se ve fuertemente influenciada por la cantidad de dopamina y de receptores D1 presentes en la sinapsis (Abe et al., 2002), por lo cual se ha estipulado que la dopamina modula el funcionamiento de las subunidades GluA1 (Jay, 2003) y GluN1 (Synder et al., 1998) mediante su fosforilación. A pesar de que la fosforilación de GluA1 por PKA ocurre en el residuo de serina 843, el cual es el mismo residuo que palmitoila zDHHC3 (Spinelli et al., 2009); existe otro mecanismo mediante el cual la dopamina puede regular la fosforilación e inserción de GluA1 en la membrana sináptica y que implica la fosforilación del residuo de serina 831 en GluA1 por PKC y CaMKII (Lee et al., 2000). CaMKII es regulada por PKA y la cantidad de Ca^{2+} intracelular, dependiendo esta última de la activación de los canales de Ca^{2+} y NMDA dependientes de voltaje, de los canales AMPA permeables a Ca^{2+} (Surmeier et al., 1995) y de la liberación de Ca^{2+} de las pozas intracelulares. De esta manera, los receptores D1 podrían modular la inserción y activación de los receptores AMPA en la membrana y la activación de los receptores NMDA dependientes de voltaje al: 1) fosforilar a las subunidades GluN1 y GluA mediante la activación de PKA y 2) incrementar la cantidad de Ca^{2+} intracelular. Sumado a esto, la activación de PKA puede contribuir al mantenimiento de la LTP promoviendo la expresión de genes, lo cual es fundamental para la formación de la memoria a largo plazo.

Al ser estimulado con dopamina, el receptor tipo D1 acoplado a la adenilato ciclasa (AC) incrementa la actividad de la AC permitiendo la formación de AMPc a partir de ATP. El AMPc activa a PKA por la unión de sus subunidades reguladoras y la liberación de su subunidad catalítica permite la fosforilación de proteínas específicas localizadas en diferentes compartimentos celulares (citósol, membrana, núcleo). PKA activada fosforila a los receptores AMPA y NMDA y a la fosfoproteína regulada por dopamina y AMPc DARPP-32. Una vez fosforilado, DARPP32 actúa como un inhibidor de la fosforilación de la proteína fosfatasa 1 (PP1) (Hemmings et al., 1984), lo cual promueve la fosforilación de CaMKII. A la par, la cantidad de Ca^{2+} incrementa dentro de la célula (debido a la liberación de Ca^{2+} de pozas intracelulares y la entrada de Ca^{2+} mediante los canales de Ca^{2+} y NMDA dependientes de voltaje y los canales AMPA permeables a Ca^{2+}) y activa a través del complejo Ca^{2+} /calmodulina a las CaM cinasas (II y IV) y a la proteína fosfatasa PP2B calcineurina. Calcineurina desfosforila a DARPP32, la cual una vez desfosforilada desinhibe a PP1 mediante su desfosforilación. Además, PKA fosforila a CREB, activándolo como factor de transcripción, mientras que PP1 lo desfosforila. El control de PP1 a través de DARPP32, un

regulador clave en la transmisión de DA y en la actividad de receptores NMDA, regula la formación y el mantenimiento de la LTP (Jay, 2003).

La dopamina resulta fundamental para el mantenimiento de la LTP y para la memoria a largo plazo debido a que los receptores D1 median el incremento de Ca^{2+} intracelular y la activación de PKA (Cepeda et al., 1998; Frey et al., 1993; Gurden et al., 2000). Si bien las catecolaminas son importantes para la formación de la LTP, parece ser que los niveles de dopamina en el hipocampo de ratas con SM no son lo suficientemente bajos como para alterar el umbral de inducción, pero sí para atenuar los mecanismos plásticos que subyacen al incremento de la eficiencia sináptica. Además, se ha reportado que la inhibición farmacológica de PKA en el hipocampo tiene una fuerte repercusión en la memoria a largo plazo, principalmente en la fase tardía en la consolidación, la cual se ve regulada por la vía AMPc/PKA (Bernabeu et al., 1997; Vianna et al., 2000). Sumado a esto, diferentes estudios han comprobado el papel neuromodulador de la dopamina en la formación de la memoria a largo plazo al observar un incremento en la actividad de los receptores tipo D1 entre 3 y 6 horas después de una prueba de memoria espacial. Por otro lado, inhibir genéticamente la expresión de PKA sólo afecta la formación de la memoria a largo plazo en el hipocampo y no la memoria a corto plazo (Abel et al., 1997; Bourtchouladze et al., 1998). De esta manera, los datos aquí presentados muestran la importancia de la dopamina en el aprendizaje y la memoria al modular los mecanismos que subyacen a su formación, además de mejorar la plasticidad sináptica en la LTP.

Una visión integrativa de las desregulaciones descritas en este modelo de SM permite sugerir que la menor cantidad de dopamina en el hipocampo durante la adquisición se puede deber al exceso de glutamato. La regulación de la liberación de dopamina durante la estimulación en la LTP, además de depender de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y de sinapsis eléctricas, se debe en gran medida a los receptores NMDA y AMPA heterosinápticos existentes en las neuronas presinápticas catecolaminérgicas en el giro dentado que señalizan la movilización y liberación de catecolaminas (Jay, 2003). De esta manera, las neuronas catecolaminérgicas en el hipocampo son estimuladas a la par que las neuronas postsinápticas durante la liberación de glutamato en la LTP. Como consecuencia de una mayor cantidad de glutamato en el hipocampo, es posible que la cantidad de receptores AMPA y NMDA en las neuronas catecolaminérgicas se vea disminuida, reduciendo su estimulación y la consecuente liberación de dopamina. La disminución de receptores NMDA y AMPA insertados en la membrana de neuronas catecolaminérgicas sería un mecanismo homeostático para evitar la excitotoxicidad. Para poder evaluar esto, sería necesario medir la cantidad de receptores NMDA y AMPA en las terminales de neuronas catecolaminérgicas que inervan el hipocampo, ya que la prueba de Western-Blot no permite tal diferenciación.

De los datos aquí discutidos, la desregulación en las vías efectoras de los RI ocasionada por la resistencia a la insulina, que a su vez es causada por la hiperinsulinemia, parece ser consistente como causa principal de las afectaciones asociadas a una desregulación

metabólica. De esta forma, tanto la inserción de los receptores AMPA en la membrana sináptica (Spinelli et al., 2009), así como la permanencia de la dopamina en el espacio sináptico (Geiger et al., 2009; Kleinridders et al., 2015; Cai et al., 2018; Fordahl & Jones, 2017) se verían afectadas por múltiples mecanismos que dependen de la correcta señalización de la insulina en el hipocampo. Debido a que en éste y otros trabajos dichas afectaciones parecen ser sutiles (e. g. un menor incremento en la eficiencia sináptica, mas no el impedimento en la inducción, un aprendizaje más lento en el MWM, etc.) (Hernández-Ramírez, 2017; Ayala-Guerrero, 2017; Hernández-Ramírez et al., 2019), el daño causado por el SM podría radicar en la resistencia local a la insulina, pero dicha afectación parece ser poco robusta. Por ende, la afectación causada por el SM se ve reflejada únicamente como un daño leve en la memoria y no una afectación cognitiva fuerte, pudiendo los animales desempeñarse de manera relativamente normal en las diferentes pruebas.

Como limitaciones del trabajo se reconocen: 1) la poca especificidad del Western-Blot para discriminar la distribución subcelular de los receptores analizados, 2) la descripción parcial de la totalidad de elementos que componen a los sistemas de neurotransmisión glutamatérgico y dopaminérgico en este modelo de síndrome metabólico y 3) la evaluación de receptores sin reto cognitivo o estimulación alguna. Debido a que no se conoce con exactitud la forma en la que el síndrome metabólico afecta la liberación de catecolaminas, se propone a la resistencia local a la insulina, provocada por la hiperinsulinemia, como principal causa de la desregulación en los sistemas de neurotransmisión glutamatérgico y/o catecolaminérgico.

8. Conclusiones

En el presente trabajo se confirma el efecto perjudicial del síndrome metabólico sobre la LTP en la vía del patrón perforante al giro dentado del hipocampo y el efecto restaurador de la nomifensina sobre la plasticidad neuronal. Se comprueba que el consumo prolongado de una dieta alta en sacarosa no tiene efecto sobre la cantidad total de la enzima TH ni sobre la cantidad total de las subunidades GluN1 y GluA1 de los receptores NMDA y AMPA, ni sobre la cantidad total de los receptores D₁.

9. Perspectivas

En futuros trabajos, se propone analizar: 1) si la hiperinsulinemia genera o no una resistencia a la insulina en el hipocampo de ratas con síndrome metabólico, 2) la cantidad de vesículas de liberación, receptores (glutamatérgicos: AMPA y NMDA; dopaminérgicos: D1 y D2), transportadores y enzimas de degradación para ambos sistemas de neurotransmisión, 3) la localización subcelular de los receptores glutamatérgicos antes, durante y después de un reto cognitivo, 4) la fosforilación/palmitoilación de la subunidad GluA1 antes, durante y después de un reto cognitivo, y 5) si restaurar las vías del receptor de insulina en el hipocampo revierte los efectos observados en este modelo de síndrome metabólico.

10. Referencias

1. Abel, T., Nguyen, P. V., Barad, M., Deuel, T. A., Kandel, E. R. & Bourtchouladze, R. (1997). Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell*, 88(5), 615-626.
2. Abraham, W. C. (2008). Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 9(5), 387.
3. Abe, K., Hosoi, R., Momosaki, S., Kobayashi, K., Ibi, N. O. (2002). In vivo increment of in vivo binding of [(3)H] SCH 23390, a dopamine D(1) receptor ligand, induced by cyclic AMP-dependent protein kinase in rat brain. *Brain Res*, 952(2), 211-217.
4. Adult Treatment Panel III (ATP) (2001). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285(19), 2486-2497.
5. Ahmad, M., Polepalli, J. S., Goswami, D., Yang, X., Kaeser-Woo, Y. J., Südhof, T. C., & Malenka, R. C. (2012). Postsynaptic complexin controls AMPA receptor exocytosis during LTP. *Neuron*, 73(2), 260–267.
6. Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C. M. & Smith, S. C. Jr. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.
7. Alberti, K. G. & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*, 15(7), 539-553.
8. American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (4^{ta} Ed.). USA: American Psychiatric Association Publishing.
9. Assuncao, N., Sudo, F. K., Drummond, C., de Felice, F. G., & Mattos, P. (2018). Metabolic Syndrome and cognitive decline in the elderly: A systematic review. *PLoS one*, 13(3), 1-16.
10. Avogaro, P. & Crepaldi, G. (1965). Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. *Diabetologia*, 1, 137.
11. Ayala-Guerrero, L. X. (2017). *Efecto de una dieta hipercalórica sobre el desempeño cognitivo y niveles de receptores AMPA y NMDA en las zonas activas postsinápticas*. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México.
12. Bahena-Trujillo, R.; Flores, G. & Arias-Montaña, J. A. (2017). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomed*, 11(1), 39-60.

13. Balakrishnan, S., Mathew, J., Antony, S. & Paulose, C. S. (2009). Muscarinic M(1), M(3) receptors function in the brainstem of streptozotocin induced diabetic rats: their role in insulin secretion from the pancreatic islets as a function of age. *Eur J Pharmacol.* 608(1-3), 14-22.
14. Baker, K. D., Loughman A., Spencer, S. J., Reichelt, A. C. (2017). The impact of obesity and hypercaloric diet consumption on anxiety and emotional behavior across the lifespan. *Neurosci Biobehav Rev*, 83, 173-182.
15. Baltaci, S. B., Mogulkoc, R. & Baltaci, A. K. (2019). Molecular mechanisms of early and late LTP. *Neurochem Res*, 44(2), 281-296.
16. Balkau, B. & Charles, M. A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) *Diabetic Medicine*, 16(5), 442-443.
17. Balla, A., Koneru, R., Smiley, J., Sershen, H. & Javitt, D. C. (2001). Continuous phencyclidine treatment induces schizophrenia-like hyperreactivity of striatal dopamine release. *Neuropsychopharmacology*, 25(2), 157-164.
18. Banks, W., Burney, B. & Robinson, S. (2008). Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood–brain barrier. *Peptides*, 29(11), 2061-2065.
19. Bartlett, T. E., Bannister, N. J., Collett, V. J., Dargan, S. L., Massey, P. V., Bortolotto, Z. A., Fitzjohn, S. M., Bashir, Z. I., Collingridge, G. L. & Lodge, D. (2007). Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in LTP and LTD in the CA1 region of two-week old rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 52(1), 60-70.
20. Bear, M. F., Connors, B. W. & Paradiso, M. A. (2009). *Neuroscience: Exploring the Brain*. (3rd Ed.). England: Williams & Wilkins.
21. Benes, F. M. (2001). Carlsson and the discovery of dopamine. *Trends Pharmacol Sci*, 22(1), 46-47.
22. Benke, T. A., Lüthi, A., Isaac, J. T. & Collingridge, G. L. (1998). Modulation of AMPA receptor unitary conductance by synaptic activity. *Nature*, 393(6687), 793-797.
23. Bernabeu, R., Schroder, N., Quevedo, J., Cammarota, M., Izquierdo, I. & Medina, J. H. (1997). Further evidence for the involvement of a hippocampal cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascade in memory consolidation. *Neuroreport*, 8(9-10), 2221-2224.
24. Bilbo, S. D. & Tsang, V. (2010). Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring. *FASEB J*, vol. 24(6), 2104-2115.
25. Bird, C. M. & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat Rev Neurosci*, 9(3), 182-194.
26. Blascko, H. (1996). The specific action of L-dopa decarboxylase. *J Physiol (Lond)*, 96(50), 50-51.

27. Bliss, T. V. & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31-19.
28. Bliss, T. V. & Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232(2), 331-356
29. Bourtchouladze, R., Abel, T., Berman, N., Gordon, R., Lapidus, K., & Kandel, E. R. (1998). Different training procedures recruit either one or two critical periods for contextual memory consolidation, each of which requires protein synthesis and PKA. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 5(4-5), 365–374.
30. Brem, A. K., Ran, K., & Pascual-Leone, A. (2014). Learning and memory. *Handbook of clinical neurology*, 116, 693–737.
31. Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M. & Avery, G. S. (1979). Nomifensine: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Depressive Illness. *Drugs*, 18(1), 1-24.
32. Cai, W., Xue, C., Sakaguchi, M., Konishi, M., Shirazian, A., Ferris, H. A., Li, M. E., Yu, R., Kleinridders, A., Photos, E. N. & Kahn, L. (2018). Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior. *J. Clin. Invest*, 128, 2914-2926.
33. Carlin, J., Hill-Smith, T. E., Lucki, I., & Reyes, T. M. (2013). Reversal of dopamine system dysfunction in response to high fat diet. *Obesity (Silver Spring)*, 21(12), 2513-2521.
34. Carr, D. B. & Sesack, S. R. (1996). Hippocampal afferents to the rat prefrontal cortex: synaptic targets and relation to dopamine terminals. *J Comp Neurol*, 369(1), 1-15.
35. Cepeda, C., Colwell, C. S., Itri, S. N., Chandler, S. H., Levine, M. S. (1998). Dopaminergic modulation of NMDA-induced whole cell currents in neostriatal neurons in slices: contribution of calcium conductances. *J Neurophysiol*, 79(1), 82-94.
36. Chen, L., Chetkovich, D. M., Petralia, R. S., Sweeney, N. T., Kawasaki, Y., Wenthold, R. J., Brecht, D. S. & Nicoll R. A. (2000). Stargazin regulates synaptic targeting of AMPA receptors by two distinct mechanisms. *Nature*, 408(6815), 936-943.
37. Chowdhury, D., Turner, M., Patriarchi, T., Hergarden, A. C., Anderson, D., Zhang, Y., Sun, J., Chen, C. Y., Ames, J. B. & Hell, J. W. (2018). Ca²⁺/calmodulin binding to PSD-95 mediates homeostatic synaptic scaling down. *The EMBO journal*, 37(1), 122–138.
38. Citri, A. & Malenka, R. C. (2008). Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 18-41.
39. Clark, R. E., Manns, J. R. & Squire, L. R. (2002) Classical conditioning, awareness, and brain systems. *Trends Cogn Sci*, 6, 524-531.
40. Cleeman, J. I. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and

- treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *Journal of the American Medical Association*, 285(19), 2486-2497.
41. Cohen, N. J. & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207-210.
 42. Collingridge, G. L. & Singer, W. (1990). Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. *Trends Pharmacol Sci*, 11(7), 290-296.
 43. Creus-Costas, G. & Herrera-Rodríguez H. (2008). Cap. 14 Dietas progresivas. En Salas-Salvadó, J. (2^{da} Ed.). *Nutrición y dieta clínica*. (pp. 175-184). Madrid, España: Elsevier.
 44. Cunnane, S., Nugent, S., Roy, M., Courchesne-Loyer, A., Croteau, E., Tremblay, S., Castellano, A., Pifferi, F., Bocti, C., Paquet, N., Begdouri, H., Bentourkia, M., Turcotte, E., Allard, M., Barberger-Gateau, P., Fulop, T., Rapoport, S. I. (2011). Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition*, 27(1), 3-20.
 45. Custodio, N., Herrera, E., Lira, D., Montesinos, R., Linares, U. & Bendezú, L. (2012). Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia? *An Fac med*, 73(4), 321-330.
 46. D'Esposito, M. (2007). From cognitive to neural models of working memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 362(1481), 761-772.
 47. Davis, C., & Fox, J. (2008). Sensitivity to reward and body mass index (BMI): evidence for a non-linear relationship. *Appetite*, 50(1), 43-49.
 48. Davis, H. P. & Squire, L. R. (1984). Protein synthesis and memory: a review. *Psychol Bull*, 96(3), 518-559.
 49. Davies, S. N., Lester, R. A., Reymann, K. G. & Collingridge, G. L. (1989). Temporally distinct pre- and post-synaptic mechanisms maintain long-term potentiation. *Nature*, 338(6215), 500-503.
 50. Dik, M. G, Jonker, C., Comijs, H. C., Deeg, D. J., Kok, A., Yaffe, K. & Penninx, B. W. (2007). Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care*, 30(10), 2655-2660.
 51. Dunphy, J. T., Linder, M. E. (1998). Signalling functions of protein palmitoylation. *Biochim Biophys Acta*, 1436(1-2), 245-261.
 52. Einhorn, D., Reaven, G. M., Cobin, R. H., Ford, E., Ganda, O. P., Handelsman, Y., Hellman, R., Jellinger, P. S., Kendall, D., Krauss, R. M., Neufeld, N. D., Petak, S. M., Rodbard, H. W, Seibel, J. A., Smith, D. A. & Wilson, P. W. (2003). American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine Practice*, 9(3), 237-252.
 53. Eisenhofer, G. & Reichmann, H. (2012). Cap 12 Dopaminergic Neurotransmission. En Robertson, D., Burnstock, G., Paton, J. F. R., Biaggioni, I. & Low, P. A. (3^{ra} Ed.). *Primer on the Autonomic Nervous System* (pp. 63-65). USA: Academic Press.

54. Eisenhofer, G., Kopin, I. J. & Goldstein, D. S. (2004). Catecholamine metabolism: A contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev*, 56(3), 331-349.
55. Eckert, G. P., Cairns, N. J., Maras, A., Gattaz, W. F. & Müller, W. E. (2000). Cholesterol modulates the membrane-disordering effects of beta-amyloid peptides in the hippocampus: specific changes in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 11(4), 181-186.
56. El-Husseini, A. & Brecht D. S. (2002). Protein palmitoylation: a regulator of neuronal development and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(10), 791-802.
57. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). (2016a). *Cifras de sobrepeso y obesidad en México-ENSANUT MC 2016*. Lugar de publicación: Observatorio Mexicano de Enfermedades No Transmitibles (OMENT). Recuperado el 6 de mayo de 2019 de: <http://oment.uanl.mx/cifras-de-sobrepeso-y-obesidad-en-mexico-ensanut-mc-2016/>
58. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). (2016b). *Últimas cifras de diabetes en México-ENSANUT MC 2016*. Lugar de publicación: Observatorio Mexicano de Enfermedades No Transmitibles (OMENT). Recuperado el 6 de mayo de 2019 de: <http://oment.uanl.mx/ultimas-cifras-de-diabetes-en-mexico-ensanut-mc-2016/>
59. Eriksen, J., Jørgensen, T. N. & Gether, U. (2010). Regulation of dopamine transporter function by protein-protein interactions: new discoveries and methodological challenges. *J Neurochem*, 113(1), 27-41.
60. Facey, A., Dilworth, L., & Irving, R. (2017). A Review of the Leptin Hormone and the Association with Obesity and Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab*, 8(3), 1-3.
61. Fanselow, M. S. & Dong, H. W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, 65(1), 7-19.
62. Farr, S. A., Yamada, K. A., Butterfield, D. A., Abdul, H. M., Xu, L., Miller, N. E., Banks, W. A. & Morley, J. E. (2008). Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment. *Endocrinology*, 149(5), 2628-2636.
63. Figlewicz, D. P., Patterson, T. A., Johnson, L. B., Zavosh, A., Israel, P. A., Szot, P. (1998). Dopamine transporter mRNA is increased in the CNS of Zucker fatty (fa/fa) rats. *Brain Res Bull*, 46(3), 199-202.
64. Fordahl, S. C., & Jones, S. R. (2017). High-fat-diet-induced deficits in dopamine terminal function are reversed by restoring insulin signaling. *ACS Chem. Neurosci*, 8, 290-299.
65. Fremeau, R. T., Jr, Duncan, G. E., Fornaretto, M. G., Dearry, A., Gingrich, J. A., Breese, G. R., & Caron, M. G. (1991). Localization of D1 dopamine receptor mRNA in brain supports a role in cognitive, affective, and neuroendocrine aspects of dopaminergic neurotransmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(9), 3772-3776.

66. Frey, S., Schwiebert, C., Krug, M., Lössner, B. (1991). Long-term potentiation induced changes in protein synthesis of hippocampal subfields of freely moving rats: time-course. *Biomed Biochim Acta*, 50(12),1231-1240.
67. Frey, U., Huang, Y. Y. & Kandel, E. R. (1993). Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science*, 260(5114), 1661-1664.
68. Frey, U., Schroeder & H., Matthies, H. (1990). Dopaminergic antagonists prevent long-term maintenance of posttetanic LTP in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Brain Res*, 522(1), 69-75.
69. Geerlings, M. I., Appelman, A. P., Vincken, K. L., Algra, A., Witkamp, T. D., Mali, W. P., van der Graaf, Y. & SMART Study Group. (2010). Brain volumes and cerebrovascular lesions on MRI in patients with atherosclerotic disease: the SMART-MR study. *Atherosclerosis*, 210(1), 130-136.
70. Geiger, B. M., Behr, G. G., Frank, L. E., Caldera-Siu, A. D., Beinfeld, M. C., Kokkotou, E. G. & Pothos, E. N. (2008). Evidence for defective mesolimbic dopamine exocytosis in obesity-prone rats. *FASEB J*, 22(8), 2740-2746.
71. Geiger, B. M., Haburcak, M., Avena, N. M., Moyer, M. C., Hoebel, B. G., & Pothos, E. N. (2009). Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience*, 159(4), 1193-1199.
72. Ghosh, A., Biswas, A. K. & Banerjee, A. (2015). A study on cognitive decline with respect to metabolic syndrome and inflammation in elderly Indians. *Neurol India*, 63(4), 537-41.
73. Goldman-Rakic, P. S., Lidow, M. S., Smiley, J. F. & Williams, M. S. (1992). The anatomy of dopamine in monkey and human prefrontal cortex. *J Neural Trans Suppl*, 36, 163-177.
74. Gonzalez-Burgos, I. & Feria-Velasco, A. (2008). Cap. 28 Serotonin/dopamine interaction in memory formation. En Di Giovanni, G., Di Matteo & Esposito, E. Progress in Brain Research (pp. 603-623). U. K.: Elsevier.
75. Grundy, D. K., Miller, G. M., & Li, J. X. (2016). "TAARgeting Addiction"--The Alamo Bears Witness to Another Revolution: An Overview of the Plenary Symposium of the 2015 Behavior, Biology and Chemistry Conference. *Drug and alcohol dependence*, 159, 9-16.
76. Greaves, J., Chamberlain, L. H. (2011). DHHC palmitoyl transferases: substrate interactions and (patho)physiology. *Trends Biochem Sci*, 36(5), 245-253.
77. Greenwood, C. E. & Winocur, G. (1990). Learning and memory impairment in rats fed a high saturated fat diet. *Behav Neural Biol*, 53(1), 74-87.
78. Greenwood, C. E. & Winocur, G. (2001). Glucose treatment reduces memory deficits in young adult rats fed high-fat diets. *Neurobiol Learn Mem*, 75(2), 179-189.
79. Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C., Jr., Spertus, J. A. & Costa, F. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an

- American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*, 112(17), 2735-2752.
80. Gurden, H., Takita, M. & Jay. T. M. (2000). Essential role of D1 but not D2 receptors in the NMDA receptor-dependent long-term potentiation at hippocampal-prefrontal cortex synapses in vivo. *J Neurosci*, 20 (1), p. RC106.
 81. Gustafson, D., Karlsson, C., Skoog, I., Rosengren, L., Lissner, L. & Blennow, K. (2007). Mid-life adiposity factors relate to blood–brain barrier integrity in late life. *J Intern Med*, 262(6), 643-650.
 82. Hashem, H. A. & Mustafa, Y. H. (2017). Correlation between Metabolic Syndrome and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*, 8(1), 1-5.
 83. Haffner, S. M., Valdez, R. A., Hazuda, H. P., Mitchell, B. D., Morales, P. A. & Stern, M. P. (1992). Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X) *Diabetes*, 41(6), 715-722.
 84. Hanley, G. P. (2010). Toward effective and preferred programming: a case for the objective measurement of social validity with recipients of behavior-change programs. *Behavior analysis in practice*, 3(1), 13–21.
 85. Hayashi, Y., Shi, S. H., Esteban, J. A., Piccini, A., Poncer, J. C. & Malinow, R. (2000). Driving AMPA receptors into synapses by LTP and CaMKII: requirement for GluR1 and PDZ domain interaction. *Science*, 287(5461), 2262-2267.
 86. Hebb, D. (1949). A textbook of psychology. Philadelphia, USA: Saunders.
 87. Hemmings, H. C., Greengard, P., Tung, H. Y., Cohen, P. (1984). DARPP-32, a dopamine-regulated neuronal phosphoprotein, is a potent inhibitor of protein phosphatase-1. *Nature*, 310(5977), 503-505.
 88. Hernández-Ramírez, S. (2017). *Efecto de una dieta alta en sacarosa sobre el desempeño cognitivo de ratas wistar con síndrome metabólico*. Tesis de maestría. Universidad Nacional Autónoma de México.
 89. Hernández-Ramírez, S. et al. (2019). *Catecholaminergic dysfunctions after a high sucrose diet exposure*. Artículo en preparación.
 90. Herring, B. E. & Nicoll, R. A. (2016). Long-Term Potentiation: From CaMKII to AMPA Receptor Trafficking. *Annual Review of Psychology*, 78(1), 351-365.
 91. Hishikawa, N., Fukui, Y., Sato, K., Kono, S., Yamashita, T., Ohta, Y., Deguchi, K. & Abe, K. (2016). Cognitive and affective functions in Alzheimer’s disease patients with metabolic syndrome. *Eur J Neurol*, 23(2), 339-45.
 92. Hortnagl, H., Berger, M. L., Sperk, G., Piffl, C. (1991). Regional heterogeneity in the distribution of neurotransmitter markers in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 45(2), 261-272.
 93. Huang, E. J. & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 677-736.
 94. Huang, Y. Y., & Kandel, E. R. (1995). D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the

- hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(7), 2446–2450.
95. Huang, Y., Yang, S., Hu, H. Z., Liu, G., Zhou, W. X. & Zhang, Y. X. (2012). A new approach to location of the dentate gyrus and perforant path in rats/mice by landmarks on the skull. *Acta Neurobiol Exps*, 72(4), 468-472.
 96. Huang, X. F., Yu, Y., Zavitsanou, K., Han, M., & Storlien, L. (2005). Differential expression of dopamine D2 and D4 receptor and tyrosine hydroxylase mRNA in mice prone, or resistant, to chronic high-fat diet-induced obesity. *Brain Res Mol Brain Res*. 135(1-2), 150-161.
 97. Huang, X. F., Zavitsanou, K., Huang, X., Yu, Y., Wang, H., Chen, F., Lawrance, A. J. & Deng, C. (2006). Dopamine transporter and D2 receptor binding densities in mice prone or resistant to chronic high fat diet-induced obesity. *Behav Brain Res*, 175(2), 415-419.
 98. International Diabetes Federation (IDF). (2019). IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Lugar de publicación: International Diabetes Federation (IDF). Recuperado el 28 de mayo de 2019 de: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome>
 99. Jacoby, L. L. & Dallas, M. (1981). On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning. *Journal of Experimental Psychology: General*, 110, 306-340.
 100. Javitt, D. C. (2007). Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol*, 78(1), 69-108.
 101. Jay, T. M., Gurden, H. & Yamaguchi, T. (1998). Rapid increase in PKA activity during long-term potentiation in the hippocampal afferent fiber system to the prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci*, 10 (1), 3302-3306.
 102. Jay, T. M. (2003). Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol*. 69(6), 375-390.
 103. Johnson, P. M., & Kenny, P. J. (2010). Dopamine D2 receptors in addictionlike reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci*, 13(5), 635-641.
 104. Jonides, J., Lewis, R. L., Nee, D. E., Lusting, C. A., Berman, M. G. & Moore, K. S. (2008). The mind and brain of short-term memory. *Annu Rev Psychol*, 59, 193-224.
 105. Jurcovicova, J. (2014). Glucose transport in brain-effect of inflammation. *Endoc Regul*, 48(1), 35-48.
 106. Jurdak, N., Lichtenstein A. & Kanarek, R. (2008). Diet-induced obesity and spatial cognition in young male rats. *Nutr Neurosci*, 11(2), 48-54.
 107. Jurdak, N. & Kanarek, R. (2009). Sucrose-induced obesity impairs novel object recognition learning in young rats. *Physiol Behav*, 96(1), 1-5.

108. Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294(5544), 1030-1038.
109. Kandel E. R. (2013). Cap. 63 Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. En Kandel E. R. (5^{ta} Ed.). *Principles of neural science*. (pp. 1248-1317). New York, USA: McGraw-Hill.
110. Kandel E. R., Kupfermann, I. & Iversen, S. (2013). Cap. 62 Learning and memory. En Kandel E. R. (5^{ta} Ed.). *Principles of neural science*. (pp. 1128-1247). New York, USA: McGraw-Hill.
111. Kanoski, S. E., Meisel R. L., Mullins, A. J. & Davidson, T. L. (2007). The effects of energy-rich diet on discrimination reversal learning and on BDNF in the hippocampus and prefrontal cortex of the rat. *Behav Brain Res*, 182(1), 57-66.
112. Kanoski, S. E. & Davidson, T. L. (2010). Different patterns of memory impairments accompany short- and longer-term maintenance on a high-energy diet. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 36(2), 313-329.
113. Kanoski, S. E., & Davidson, T. L. (2011). Western diet consumption and cognitive impairment: Links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiology and Behavior*, 103, 59-68.
114. Kaplan, N. M. (1989). The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of Internal Medicine*, 149(7), 1514-1520.
115. Katsumata, Y., Todoriki, H., Higashiuesato, Y., Yasura, S., Willcox, D. C., Ohya, Y. & Dodge, H. H. (2012). Metabolic Syndrome and Cognitive Decline Among the Oldest Old in Okinawa: In Search of a Mechanism. The KOCO A Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67(2), 126-134.
116. Kennedy, M. J. & Ehlers, M. D. (2006). Organelles and trafficking machinery for postsynaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 29(1), 325-362.
117. Kim, C. H., Lee, J., Lee, J. Y. & Roche, K. W. (2008). Metabotropic glutamate receptors: phosphorylation and receptor signaling. *J Neurosci Res*, 86(1), 1-10.
118. Kleinridders, A., Cai, W., Cappellucci, L., Ghazarian, A., Collins, W. R.,
119. Vienberg, S. G., et al. (2015). Insulin resistance in brain alters dopamine
120. Kleinridders, A., Cai, W., Cappellucci, L., Ghazarian, A., Collins, W. R.,
121. Vienberg, S. G., et al. (2015). Insulin resistance in brain alters dopamine
122. Kleinridders, A., Cai, W., Cappellucci, L., Ghazarian, A., Collins, W. R., Vienberg, S. G., Photos, E. N. & Khan, R. (2015). Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 112, 3463–3468.
123. Kodirov, S. A. (2012). Cap. 5 The role of norepinephrine in amygdala dependent fear learning and memory. En Feery, B. (Ed.). *The Amygdala, a Discrete Multitasking Manager* (pp. 121-140). Londres: Inglaterra: In Tech Open.
124. Komulainen, P., Lakka, T. A., Kivipelto, M., Hassinen, M., Helkala, E. L., Haapala, I., Nissinen, A. & Rauramaa, R. (2007). Metabolic Syndrome and Cognitive

- Function: A Population-Based Follow-Up Study in Elderly Women. *Dement Geriatr Cogn Dis*, 23(1), 29-34.
125. Kylin, E. (1923). Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyca "mie-Hyperurika" miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin*, 44, 105-127.
 126. Lauri, S. E., Vesikansa, A., Segestråle, M., Collingridge, G. L., Isaac, J. T. & Taira, T. (2006). Functional maturation of CA1 synapses involves activity-dependent loss of tonic kainite receptor-mediated inhibition of glutamate release. *Neuron*, 50(3), 415-429
 127. Lee, H. K., Barbarosie, M., Kameyama, K., Bear, M. F., Huganir, R. L. (2000). Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity. *Nature*, 405(22), 955-999.
 128. Lezcano, N. & Bergson, C. (2002). D1/D5 dopamine receptors stimulate intracellular calcium release in primary cultures of neocortical and hippocampal neurons. *J. Neurophysiol.*, 87(1), 2167-2175.
 129. Lezcano, N., Mrzljak, L., Eubanks, S., Levenson, R., Goldman-Rakic, P. & Bergson, C. (2000). Dual signaling regulated by calcyon, a D1 dopamine receptor interacting protein. *Science*, 287, (1), 1660-1664.
 130. Lisman, J. & Raghavachari, S. (2006). A unified model of the presynaptic and postsynaptic changes during LTP at CA1 synapses. *Sci STKE*, 2006(356), 1-15.
 131. Lisman, J., Yasuda, R., Raghavachari, S. (2012). Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nat Rev Neurosci*, 13(3), 169-182.
 132. Liu, M., He, Y., Jiang, B., Wu, L., Wang, J., Yang, S. & Wang, Y. (2015). Association between metabolic syndrome and mild cognitive impairment and its age difference in a Chinese community elderly population. *Clin Endocrinol*, 82(6), 844-853.
 133. Lømo, T. (1966). Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiol Scand*, 68, 128.
 134. Lorenzo, C., Serrano-Ríos, M., Martínez-Larrad, M., González-Sánchez, J., Seclén, S., Villena, A., Gonzalez-Villalpando, C., Williams, K. & Haffner, S. M. (2006). Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III. Definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 29(3), 685-691.
 135. Lowry, O. H, Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265-275.
 136. Lynch, M. A. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physio Rev*, 84(1), 87-136.
 137. Malenka, R. C. & Nicoll, R. A. (1999). Long-term potentiation--a decade of progress? *Science*, 285(5435), 1870-1874.
 138. Männistö, P. T., Ulmanen, I., Lundström, K., Taskinen, J., Tenhunen, J., Tilgmann, C. & Kaakkola, S. (1992). Characteristics of catechol O-methyl-

- transferase (COMT) and properties of selective COMT inhibitors. *Prog Drug Res*, 39(1), 291-350.
139. Martinez, K. B., Leone, V. & Chang, E. B. (2017). Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they the linked? *Gut microbes*, 8(2), 130-142.
140. Marron, E. M., Adrover-Roig, D., Sanchez-Cubillo, I., Miranda, R. & Periañez, J. A. (2013). Cap. 2 Bases neuroanatómicas del aprendizaje y la memoria. En Marron, E. M. & Androver-Roig. (1^{ra} Ed.). *Fundamentos del aprendizaje y del lenguaje*. (pp. 63-94). Madrid, España: Editorial UOC.
141. McGaug, J. L. (2000). Memory, a century of consolidation. *Science*, 14(5451), 248-251.
142. McNay, E. C., Ong, C. T., McCrimmon, R. J., Cresswell J., Bogan, J. S. & Sherwin, R. S. (2010). Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiol Learn Mem*, 93(4), 546-553.
143. Meiser, J., Weindl, D., & Hiller, K. (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell communication and signaling: CCS*, 11(1), 34.
144. Melo, H. M., Santos, L. E., & Ferreira, S. T. (2019). Diet-Derived Fatty Acids, Brain Inflammation, and Mental Health. *Frontiers in neuroscience*, 13, 265.
145. Meng, Y., Zhang, Y. & Jia, Z. (2003). Synaptic transmission and plasticity in the absence of AMPA glutamate receptor GluR2 and GluR3. *Neuron*, 39(1), 163-176.
146. Mielke, J., Nicolitch, K., Avellaneda, V., Earlam, K., Ahuja, T., Mealing, G. & Messier, C. (2006). Longitudinal study of the effects of a high-fat diet on glucose regulation, hippocampal function, and cerebral insulin sensitivity in C57BL/6 mice. *Behav Brain Res*, 175(2), 374-382.
147. Migaud, M., Charlesworth, P., Dempster, M., Webster, L. C., Watabe, A. M., Makhinson, M., He, Y., Ramsay, M. F., Morris, R. G., Morrison, J. H., O'Dell, T. J. & Grant, S. G. (1998). Enhanced long-term potentiation and impaired learning in mice with mutant postsynaptic density-95 protein. *Nature*, 396(6710), 433-439.
148. Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202.
149. Milligan, C. E., Pevette, D., Yaginuma, H., Homma, S., Cardwell, C., Fritz, L. C., Tomaselli, K. J., Oppenheim, R. W., Schwartz, L. M. (1995). Peptide inhibitors of the ICE protease family arrest programmed cell death of motoneurons in vivo and in vitro. *Neuron*, 15(2), 385-393.
150. Milner, T. A. & Bacon, C. E. (1989). Ultrastructural localization of tyrosine hydroxylase-like immunoreactivity in the rat hippocampal formation. *J Comp Neurol*, 281(3), 479-495.
151. Mitchell, K. J. & Johnson, M. K. (2009). Source monitoring 15 years later: What have we learned from fMRI about the neural mechanisms of source memory? *Psychological Bulletin*, 135, 638-677.

152. Molteni, R., Barnard, R. J., Ying, Z., Roberts, C. K. & Gomez-Pinilla, F. (2002). A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience*, *112*(4), 803-814.
153. Mookherjee, P., Green, P. S., Watson, G. S., Marques, M. A., Tanaka, K., Meeker, K. D., Meabon, J. S., Li, N., Zhu, P., Olson, V. G & Cook, D. G. (2011). GLT-1 loss accelerates cognitive deficit onset in an Alzheimer's disease animal model. *J Alzheimers Dis*, *26*(3), 447-455.
154. Moon, I. S., Apperson, M. L., & Kennedy, M. B. (1994). The major tyrosine-phosphorylated protein in the postsynaptic density fraction is N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(9), 3954–3958.
155. Müller, J. F., Orekhov, Y., Liu, Y. & Ziemann, U. (2007). Homeostatic plasticity in human motor cortex demonstrated by two consecutive sessions of paired associative stimulation. *Eur J Neurosci*, *25*(11), 3461-3468.
156. Mumby, S. M. (1997). Reversible palmitoylation of signaling proteins. *Curr Opin Cell Biol*, *9*(2), 148-154.
157. Murray, A. J., Knight, N. S., Cochlin, L. E., McAleese, S., Deacon, R. M., Rawlins, J. N. & Clarke K. (2009). Deterioration of physical performance and cognitive function in rats with short-term high-fat feeding. *FASEB J*, *23*(12), 4353-4360.
158. Myhrer, T. (2003). Neurotransmitters systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Res Brain Res Rev*, *41*(1-2), 268-287.
159. Myöhänen, T. T., Schendzielorz, N. & Männistö, P. T. (2010). Distribution of catechol-O-methyltransferase (COMT) proteins and enzymatic activities in wild-type and soluble COMT deficient mice. *J Neurochem*, *113*(6), 1632-1643.
160. National Institutes of Health (NIH). (1998). Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. *NIH publication*, *98*(4083), 58-92. Recuperado el 20 de marzo de 2019 de: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/ob_gdlns.pdf
161. Nestler, E. J. (1994). Hard target: understanding dopaminergic neurotransmission. *Cell*, *79*(6), 923-926.
162. Niciu, M. J., Kelmendi, B., & Sanacora, G. (2012). Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *100*(4), 656-664.
163. Nicoll, R. A. (2017). A brief history of long-term potentiation. *Neuron*, *93*(2), 281-290.
164. Nicola, S. M., Surmeier, J., Malenka, R. C. (2000). Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annu Rev Neurosci*, *23*, 185-215.

165. Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbet, A. & Prochiantz, A. (1984). Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 307(5950), 462-465.
166. Nguyen, J. C. D, Ali, S. F., Kosari, S., Woodman, O. L., Spencer, S., Killcross, A. S. & Jenkins, T. A. (2017). Western Diet Chow Consumption in Rats Induces Striatal Neuronal Activation While Reducing Dopamine Levels without Affecting Spatial Memory in the Radial Arm Maze. *Front Behav Neurosci*, 11, 1-10.
167. Oda, E. (2011). Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta diabetologica*, 49(2), 89-95.
168. Oh, H. M., Kim, S. H., Kang, S. G., Park, S. J., & Song, S. W. (2011). The Relationship between Metabolic Syndrome and Cognitive Function. *Korean journal of family medicine*, 32(6), 358-366.
169. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2017a). *10 datos sobre la situación sanitaria mundial*. Lugar de publicación: OMS. Recuperado el 19 de marzo de 2019 de: http://www.who.int/features/factfiles/global_burden/es/
170. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2017b). *Las 10 principales causas de defunción*. Lugar de publicación: OMS. Recuperado el 19 de marzo de 2019 de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index1.html>
171. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2017c). *10 datos sobre la obesidad*. Lugar de publicación: OMS. Recuperado el 19 de marzo de 2019 de: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>
172. Otmakhova, N. A. & Lisman, J. E. (1996). D1/D5 dopamine receptor activation increases the magnitude of early long-term potentiation at CA1 hippocampal synapses. *J Neurosci*, 16(23), 7478-7486.
173. Palmer, C. L., Cotton, L. & Henley, J. M. (2005). The molecular pharmacology and cell biology of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors. *Pharmacol Rev*, 57(29), 253-277.
174. Paradiso, M. A., Bear, M. F. & Connors, B. W. (2007). *Neuroscience: exploring the brain*. England: Williams & Wilkins.
175. Pathan, A., Gaikwad, A., Viswanad, B. & Ramarao, P. (2008). Rosiglitazone attenuates the cognitive deficits induced by high fat diet feeding in rats. *Eur J Pharmacol*, 589(1-3), 176-179.
176. Paxinos, G. & Watson, C. (1998). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. San Diego, USA: Academic Press.
177. Pellerin, L. & Magistretti, P. J. (2004). Neuroenergetics: calling upon astrocytes to satisfy hungry neurons. *Neuroscientist*, 10(1), 53-62.
178. Petersen, R. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256(3), 183-194.
179. Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangalos, E. & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56(3), 303-308.

180. Petrovich, G. D., Ross, C. A., Gallagher, M., & Holland, P. C. (2007). Learned contextual cue potentiates eating in rats. *Physiol Behav*, *90*(2-3), 362-367.
181. Pistell, P. J., Morrison, C. D., Gupta, S., Knight, A. G., Keller, J. N., Ingram, D. K. & Bruce-Keller A. J. (2010). Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J Neuroimmunol*, *219*(1-2), 25-32.
182. Postle, B. R. (2006). Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neurosci*, *139*, 23-38.
183. Pita-Almenar, J. D., Collado, M. S., Colbert, C. M. & Eskin, A. (2006). Different mechanisms exist for the plasticity of glutamate reuptake during early long-term potentiation (LTP) and late LTP. *J Neurosci*, *26*(41), 10461-10471.
184. Pothos, E. N., Sulzer, D., & Hoebel, B. G. (1998). Plasticity of quantal size in ventral midbrain dopamine neurons: possible implications for the neurochemistry of feeding and reward. *Appetite*, *31*, 405.
185. Purves, D., Augustine, g. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A. S., McNamara, J. O. & Williams, S. M. (2001) Neuroscience. (2^{da} Ed.). USA: Sinauer Associates, Sunderland.
186. Qureshi, I. A. & Mehler, M. F. (2013). Long non-coding RNAs: novel targets for nervous system disease diagnosis and therapy. *Neurotherapeutics*, *10*(4), 632-646.
187. Raffaitin, C., Féart, C., Le Goff, M., Amieva, H., Helmer, C., Akbaraly, T. N., Tzourio, C., Gin, H. & Barberger-Gateau, P. (2011). Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders. The Three-City Study. *Neurology*, *76*(6), 518-525.
188. Reaven, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, *37*(12), 1595-1607.
189. Resh, M. D. (1999). Fatty acylation of proteins: new insights into membrane targeting of myristoylated and palmitoylated proteins. *Biochim Biophys Acta*, *1451*(1), 1-16.
190. Roberts, A. C. & Glanzman, D. L. (2003). Learning in Aplysia: looking at synaptic plasticity from both sides. *Trends Neurosci*, *26*(12), 662-670.
191. Romanelli, R. J., Williams, J. T. & Neve, K. A. (2009). Cap. 6 Dopamine receptor signaling: intracellular pathways to behavior. En Neve K. A. (2^{da} Ed.). *The dopamine receptors*. (pp. 1-21). New Jersey, USA: Humana Press.
192. Roriz-Cruz, M., Rosset, I., Wada, T., Sakagami, T., Ishine, M., De Sá Roriz-Filho, J., Cruz, T. R., Hosseinkhani, M., Rodrigues, R. P., Sudoh, S., Arai, H., Wakatsuki, Y., Souza, A. C., Nakagawa, M., Kita, T. & Matsubayashi, K. (2007). Cognitive impairment and frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic syndrome in a stroke-free population. *Neurobiol Aging*, *28*(11), 1723-1736.

193. Rouch, I., Trombert, B., Kossowsky, M. P., Laurent, B., Celle, S., Ntougou, Assoumou, G., Roche, F., Barthelemy, J. C. (2014). Metabolic Syndrome is Associated with Poor Memory and Executive Performance in Elderly Community Residents: The PROOF Study. *American J Geriatr Psychiatry*, 22(11), 1096-1104.
194. Sachdev, P., Andrews, G., Hobbs, M. J., Sunderland, M. & Anderson, T. M. (2009). Neurocognitive disorders: cluster 1 of the proposed metastructure for DSM-V and ICD-11. *Psychol Med*, 39(2), 2001-2012.
195. Sachdev, P. Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S. & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*, 10(11), 634-642.
196. Sadock, B. J., Sadock, V. A. & Ruiz, P. (2009). *Cohomprehensive text of psychiatry*. (7^{ma} Ed.). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
197. Samson, S. L. & Garber, A. L. (2014). Metabolic Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 43(1), 1-23.
198. Sanz-Clemente, A., Nicoll, R. A., & Roche, K. W. (2013). Diversity in NMDA receptor composition: many regulators, many consequences. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 19(1), 62–75.
199. Seeman, P. (2009). Cap. 1 Historical overview: Introduction to the dopamine receptors. En Neve K. A. (2^{da} Ed.). *The dopamine receptors*. (pp. 1-21). New Jersey, USA: Humana Press.
200. Seidner, G., Álvarez, M. G., Yeh, J. L., O’Driscoll, K. R., Klepper, J., Stump, T. S., Wang, D., Spinner, N. B., Birnbaum, M. J. & DeVivo, D. C. (1998). GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet*, 18(2), 188-191.
201. Shigaeff, N., Jacinto, A. F., Franco, F. G. M., Chiochetta, G., Cendoroglo, M. S., Cítero, V. A. (2013). Cognitive assessment in an elderly population with metabolic syndrome in Brazil. *Dement Neuropsychol*. 7(2), 206-209.
202. Shen, J., Petersen, K. F., Behar, K. L., Brown, P., Nixon, T. W., Mason, G. F., Petroff, O. A., Shulman, G. I., Shulman, R. G. & Rothman, D. L. (1999). Determination of the rate of the glutamate/glutamine cycle in the human brain by in vivo ¹³C NMR. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(14), 8235-8240.
203. Spencer, J. P. & Murphy, K. P. (2002). Activation of cyclic AMP-dependent protein kinase is required for long-term enhancement at corticostriatal synapses in rats. *Neurosci Lett*, 329(2), pp. 217-221.
204. Spinelli, M., Fusco, S., & Grassi, C. (2019). Brain Insulin Resistance and Hippocampal Plasticity: Mechanisms and Biomarkers of Cognitive Decline. *Frontiers in neuroscience*, 13, 788.
205. Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171-177.

206. Squire, L. R. (2013). Cap. 47 Learning and memory: basic mechanisms. En Squire, L., Darwin, B., Bloom, F. E., du Lac, S., Ghosh, A. & Spitzer N. C. (6^{ta} Ed.). *Fundamental Neuroscience* (pp. 1009-1027). USA: Academic Press.
207. Stahl, S. M. (2008). *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*. (4^{ta} Ed.). California, USA: Cambridge University Press.
208. Sternberg, R. J. & Sternberg, K. (2009). Cap. 1 Introduction to Cognitive Psychology. En R. J., Sternberg & K. Sternberg. (6^{ta} Ed.). *Cognitive Psychology* (pp. 1-40). USA: Wadsworth, Cengage Learning.
209. Stranahan, A. M., Nomran, E. D., Lee, K., Cutler, R. G., Telljohann, R., Egan, J. M. & Mattson, M. P. (2008). Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus*, 18(11), 1085-1088.
210. Stuchlik, A. (2014). Dynamic learning and memory, synaptic plasticity and neurogenesis: an update. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 106.
211. Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud (SIDSS). (2015). *Informe sobre la salud de los mexicanos 2015. Diagnóstico general de la salud poblacional*. Lugar de publicación: SIDSS. Recuperado el 6 de mayo de 2019 de: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/64176/INFORME_LA_SALUD_DE_LOS_MEXICANOS_2015_S.pdf
212. Surmeier, D. J., Bargas, J., Hemmings, H. C. Jr., Nairn, A. C. & Greengard, P. (1995). Modulation of calcium currents by a D1 dopaminergic protein kinase/phosphatase cascade in rat neostriatal neurons. *Neuron*, 14(2), 385-397.
213. Swanson, L. W. (1982). The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull*, 9(1-6), 321-356.
214. Swanson-Park, J. L., Coussens, C. M., Mason-Parker, S. E., Raymond, C. R., Hargreaves, E. L., Dragunow, M., Cohen, A. S. & Abraham, W. C. (1999). A double dissociation within the hippocampus of dopamine D1/D5 receptor and beta-adrenergic receptor contributions to the persistence of long-term potentiation. *Neuroscience*, 92(2), 485-497.
215. Thomas, C. G., Tian, H. & Diamond, J. S. (2011). The relative roles of diffusion and uptake in clearing synaptically released glutamate change during early postnatal development. *J Neurosci*, 31(12), 4743-4754.
216. Topinka, J. R, Bredt, D. S. (1998). N-terminal palmitoylation of PSD-95 regulates association with cell membranes and interaction with K⁺ channel Kv1.4. *Neuron*, 20(1), 125-134.
217. Tulving, E. & Schacter, D. L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247(4940), 301-306.
218. Tully, K. & Bolshakov, V. (2010). Emotional enhanced of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. *Molecular Brain*, 3(15), 1-9.

219. Tsai, C. K., Kao, T. W., Lee, J. T., Wu, C. J., Hueng, D. Y., Liang, C. S., Wang, G. C., Yang, F. C. & Chen, W. L. (2016). Increased risk of cognitive impairment in patients with components of metabolic syndrome. *Medicine*, 95(36), 1-5.
220. Tzingounis, A. V. & Wadiche, J. I. (2007). Glutamate transporters: confining runaway excitation by shaping synaptic transmission. *Nat Rev Neurosci*, 8(12), 935-947.
221. Tzschentke, T. M. (2001). Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol*, 63(3), 241-320.
222. Vague, J. (1947). Sexual differentiation. A factor affecting the forms of obesity. *Presse Medicale*, 4(2), 201-203.
223. Valladolid-Acebes, I., Merino, B., Principato, A., Fole, A., Lorenzo, M. P., García, A., Del Olmo, N., Ruiz-Gayo, M. & Cano V. (2012). High fat diets induce changes in hippocampal glutamate metabolism and neurotransmission. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302(4), 396-402.
224. van de Giessen, E., la Fleur, S. E., de Bruin, K., van den Brink, W., & Booij, J. (2012). Free-choice and no-choice high-fat diets affect striatal dopamine D2/3 receptor availability, caloric intake, and adiposity. *Obesity (Silver Spring)*, 20(8), 1738-1740.
225. van den Berg, E., Biessels, G. J., de Craen, A. J., Gussekloo, J., Westendorp & R. G. (2007). The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology*, 69(10), 979-985.
226. Velasco, M., Larqué, C., Guiérrez-Reyes, G., Arredondo, R., Sanchez-Soto, C. & Hiriart, M. (2012). Metabolic syndrome induces changes in KATP-channels and calcium currents in pancreatic β -cells. *Islets*, 4(4), 302-311.
227. Vianna, M. R., Izquierdo, L. R., Barros, D. M., Medina, J. H., Izquierdo, I. (2000). Short- and long-term memory: differential involvement of neurotransmitter systems and signal transduction cascades. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 72(3), 353-364.
228. Viscogliosi, G., Andreozzi, P., Chiriac, I. M., Cipriani, E., Servello, A., Ettorre, E. & Marigliano, V. (2012). Screening Cognition in the Elderly with Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*, 10(5), 358-362.
229. Viticchi, G., Falsetti, L., Buratti, L., Luzzi, S., Bartolini, M., Acciarri, M. C., Provinciali, L. & Silvestrini, (2015). Metabolic syndrome and cerebrovascular impairment in Alzheimer's disease. *M Int J Geriatr Psychiatry*, 30(12), 1164-1170.
230. Wachter-Rodarte, N. (2009). Epidemiología del síndrome metabólico. *Gac Méd Méx*, 145(5), 384-391.
231. Walters, B. B. & Matus, A. I. (1975). Tubulin in postsynaptic junctional lattice. *Nature*, 257(1), 496-498.

232. Wang, J. & O'Donnell, P. (2001) Dopamine receptors potentiate NMDA-mediated excitability increase in layer V prefrontal cortical pyramidal neurons. *Cereb Cortex*, 11 (5), 452-462.
233. Watts, A. S., Loskutova, N., Burns, J. M. & Johnson, D. K. (2013). Metabolic Syndrome and Cognitive Decline in Early Alzheimer's Disease and Healthy Older Adults. *J Alzheimers Dis*, 35(2), 253-265.
234. Wheaton, L. A. & Hallet, M. (2007). Ideomotor apraxia: a review. *J Neurol Sci*, 260(1-2), 1-10.
235. Wheeler, M. E., Petersen, S. E., Buckner, R. L. (2000). Memory's echo: Vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. *PNAS*, 97(20), 11125-11129.
236. White, C. L., Pistell, P. J., Purpera, M. N., Gupta, S., Fernandez-Kim, S. O., Hise, T. L., Keller, J. N., Ingram, D. K., Morrison, C. D. & Bruce-Keller, A. J. (2009). Effects of high fat diet on Morris maze performance, oxidative stress, and inflammation in rats: contributions of maternal diet. *Neurobiol Dis*, vol. 35(1), 3-13.
237. Whitlock, J. R., Heynen, A. J., Shuler, M. G. & Bear, M. F. (2006). Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science*, 313(5790), 1093-1097.
238. Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Parise, H., Sullivan, L. & Meigs, J. B. (2005). Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 112(20), 3066-3072.
239. Xia, Z. & Storm, D. R. (2012). Role of signal transduction crosstalk between adenylyl cyclase and MAP kinase in hippocampus-dependent memory. *Learning and Memory*, 19(1), 369-374.
240. Xu, J., Kurup, P., Zhang, Y., Goebel-Goody, S. M., Wu, P. H., Hawasli, A. H., Baum, M. L., Bibb, J. A. & Lombroso, P. J. (2009). Extrasynaptic NMDA receptors couple preferentially to excitotoxicity via calpain-mediated cleavage of STEP. *J Neurosci*, 29(29), 9330-9343.
241. Yang, C. R., Seamans, J. K. & Gorelova, N. (1999). Developing a neuronal model for the pathophysiology of schizophrenia based on the nature of electrophysiological actions of dopamine in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 218(1), 161-194.
242. Yang, H. W., Lin, Y. W., Yen, C. D. & Min, M. Y. (2002). Change in bi-directional plasticity at CA1 synapses in hippocampal slices taken from 6-hydroxydopamine-treated rats: the role of endogenous norepinephrine. *Eur. J. Neurosci*, 16(1), 1117-1128.
243. Yaffe, K., Haan, M., Blackwell, T., Cherkasova, E., Whitmer, R. A. & West, N. (2007). Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. *J Am Geriatr Soc*, 55(5), 758-762.
244. Yanagihashi, R., & Ishikawa, T. (1992). Studies on long-term potentiation of the population spike component of hippocampal field potential by the tetanic

stimulation of the perforant path rats: effects of a dopamine agonist, SKF-38393.
Brain Res, 579(1), 79-86.