



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**"EFECTO DE LA INHALACIÓN DE PENTÓXIDO DE VANADIO (V_2O_5) EN EL
NÚMERO DE ESPINAS DENDRÍTICAS EN FORMACIÓN HIPOCAMPAL Y
CORTEZA FRONTAL DE RATAS EXPUESTAS"**

QUE PRESENTA:

Ana Karen Sánchez Medina

TESIS

Que para obtener el título de

B I Ó L O G A

DIRECTORA DE TESIS

Dra. María Rosa Avila Costa



Los Reyes Ixtacala, Tlalnepantla, Edo. de México, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Neuromorfología, FES Iztacala UNAM, apoyado por el proyecto PAPIIT-DGAPA-UNAM: IN216821.

Agradecimientos

Para todos mis seres queridos:

En primer lugar tiene que estar la persona que más admiro, mi mamá. Agradezco cada decisión que has tomado en tu vida porque eso nos ha llevado a ser quienes somos ahora. Aunque tú creas que no, cada palabra y consejo viven en mi mente y en mi corazón y están ahí para guiarme, como un MaPa.

Para mi segunda mamá, Tita. Agradezco que sin importar qué siempre estás ahí para apoyarme, hasta en las cosas más pequeñas. Tú eres gran parte de la persona que soy ahora, agradezco con todo mi corazón que la vida me haya permitido crecer al lado de ti y estar tan cerca de tus enseñanzas y tu cariño.

Para Teto, por enseñarme el verdadero valor de la familia, por nunca dejarnos solos y por ser como un papá cuando más lo necesitábamos. Sin ti, esta misión hubiera sido imposible, y cada meta que cumpla será también tuya.

Para Santiago, que aún sin tener que hacerlo, tuviste que sacrificar muchas cosas para que yo llegara hasta aquí, lo cual creo que no te lo había agradecido hasta ahora. Jamás dudes de que yo siempre estaré ahí para ti, en verdad estoy orgullosa de que seas mi hermano y realmente atesoro cada momento que pasamos juntos.

Para Gua, que aunque ya no estás con nosotros, siempre llevo tus recuerdos y palabras conmigo. Gracias por quedarte hasta noche haciendo la tarea conmigo, por seguirme en mis juegos y gracias por ser como un padre para nosotros. Tu esencia aún vive en la familia y aún tus enseñanzas siguen repercutiendo en nosotros. Este momento y este logro también son para ti.

Para Molly, que me alegra mis días, me divierte con sus travesuras y me llena de ternura cada que veo sus ojitos. Gracias por ser un miembro más de la familia.

Para la familia Ríos, Pita, Karlita, mi tío Carlos y Rodrigo. Ustedes siempre han estado ahí para mí prácticamente desde que nací, gracias por todo su apoyo y cariño y por ayudarme a encontrar mi camino.

Para la familia Álvarez, mi tía Lola, mi tío Manuel y mis tíos. Gracias por estar al pendiente de nosotros, por la ayuda que nos han brindado y en especial por su cariño.

Para mi mejor amiga Victoria, gracias por haberme permitido caminar junto a ti y hacer de esta etapa una de las mejores de mi vida, siento que en verdad me has hecho crecer como persona. Este solo es el inicio de otra etapa en la que, aunque cada quien esté persiguiendo sus propias metas, seguiremos siendo el dúo dinámico.

Para mis amigos Gilberto, Iván, Daniel, Marco y Pedro. Su amistad es algo que realmente aprecio, muchas gracias por su presencia en mi vida, por su apoyo y por los recuerdos que ahora atesoro.

Para La Cueva del Axolote, en especial Karla y Pepe. Muchas gracias por siempre creer en mí, por brindarme todo su apoyo, por las risas y por las lágrimas que hemos compartido. En verdad no esperaba encontrar una amistad tan sincera y bonita, sin duda son personas muy importantes para mí.

Para el dojo Tatsujin Ryu Ninjitsu, gracias por enseñarme disciplina, a dar más de mi misma y por hacerme ver que de a poco en poco se pueden lograr objetivos que se veían casi imposibles.

Muchas gracias al laboratorio de Neuromorfología, a mi tutora María Rosa por darme la oportunidad de entrar en el laboratorio y por todo su apoyo, a mis asesores José Luis, Enrique, Ernesto y Eduardo, gracias por siempre responder mis dudas y por indicarme cómo podía mejorar. A Chucho, Paty, Ana, Claudia, Denisse, Ari y Fer, gracias por toda su ayuda, sin ella este trabajo no hubiera sido el mismo.

Abstract

Vanadium (V) is a transition metal which is the 22nd element most abundant in Earth's crust and it's available in biological systems with +3, +4 and +5 valences. It's present in air pollution and can be inhaled, causing a wide range of symptoms, and among them, there are some nervous system related. Because of that, it has been studied as a neurotoxic with detrimental effects in many cerebral areas. In this study, cerebral areas that haven't been studied before in such studies had been covered, frontal cortex and subiculum. A cognitive test -T maze- was performed to evaluate spatial memory. Male Wistar rats were trained to choose a specific arm of the maze and then, a week later, were exposed one hour to V_2O_5 [0.02M] three times per week for six months, while being evaluated in the maze once every month. Sacrifices were performed after six months, and, for the histological analysis the rapid Golgi method was applied. Cytological analysis consisted in counting the number of dendritic spines of pyramidal neurons of the aforementioned areas. Results showed a significant decrease in the T-maze performance since the third month of exposure. The number of dendritic spines in both frontal cortex (mean control= 13.79 ± 4.551 , mean exposed= 10.60 ± 3.567) and subiculum (mean control= 11.75 ± 3.957 , mean exposed= 8.25 ± 3.862) also decreased. Our results demonstrate that the inhalation of Vanadium pentoxide produces alterations in spatial memory and in the synaptology of the frontal cortex and the subiculum.

Resumen

El vanadio (V) es un metal de transición que está presente en la corteza terrestre como el 22vo elemento más abundante y dentro de sistemas biológicos se encuentra con valencias de +3, +4 y +5. Es considerado como contaminante atmosférico, pudiendo ser inhalado y causar una gran variedad de síntomas, entre los cuales se encuentran algunos asociados al sistema nervioso. Por lo que los efectos del vanadio como neurotóxico han sido estudiados en diferentes áreas cerebrales. En el presente trabajo, se analizan dos áreas que no han sido tomadas en consideración antes en estudios relacionados a la neurotoxicidad de dicho elemento, la corteza frontal y el subiculum. Asimismo, mediante la prueba cognitiva -laberinto en T- se evaluó la memoria espacial. Ratas Wistar macho fueron entrenadas a elegir un brazo en específico del laberinto, para que, una semana después, fueran expuestas a V_2O_5 [0.02M] tres veces a la semana por seis meses. Las pruebas del laberinto en T se realizaron una vez al mes por el mismo tiempo. Terminando los seis meses, las ratas fueron sacrificadas y mediante la tinción de Golgi rápida se hizo el análisis citológico, el cual consistió en el conteo de las espinas dendríticas de neuronas piramidales de las áreas antes mencionadas. Se observó alteración en el desempeño de las ratas en el laberinto a partir del tercer mes de inhalación y disminución significativa del número de espinas dendríticas tanto de corteza frontal (media control=13.79±4.551, media experimental=10.60±3.567) como del subiculum (media control=11.75±3.957, media experimental=8.25±3.862). Nuestros resultados demuestran que la inhalación de pentóxido de Vanadio produce alteraciones en la memoria espacial y en la sinaptología de la corteza frontal y el subiculum.

Abreviaturas

Vanadio	V
Pentóxido de vanadio	V ₂ O ₅
Especies reactivas de oxígeno	ROS
Anión superóxido	O ₂ ^{•-}
Peróxido de Hidrógeno	H ₂ O ₂
Radicales Hidroxilo	OH-
Tirosina Hidroxilasa	TH
Espinas Dendríticas	ED
Enfermedad de Alzheimer	EA
Enfermedad de Parkinson	EP
β-amiloide	Aβ
Demencia frontotemporal	DFT
Eje hipotalámico-pituitario-adrenal	Eje HPA
N-metil-D-aspartato	NMDA
ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol	AMPA
Potenciación a Largo Plazo	PLP

Índice

Introducción	1
Vanadio.....	1
Distribución del Vanadio	1
Vanadio en la industria.....	2
Vanadio como contaminante atmosférico.....	2
Pentóxido de Vanadio (V_2O_5).....	3
Toxicocinética.....	3
Toxicidad	4
Neurotoxicidad.....	6
Formación hipocampal.....	7
Subiculum.....	7
Corteza Frontal.....	8
La formación hipocampal en enfermedades neurodegenerativas	8
La corteza frontal en enfermedades neurodegenerativas.....	9
Espinas dendríticas (ED)	9
Espinas dendríticas y memoria.....	10
Alteraciones de las espinas dendríticas en desórdenes del sistema nervioso.....	11
Justificación	12
Planteamiento del problema.....	12
Hipótesis.....	13
Objetivo General	13
Objetivos específicos.....	13
Método.....	13
Prueba de memoria en laberinto en T	13
Inhalación de V_2O_5	15
Método de impregnación de Golgi.....	16
Análisis citológico	16
Análisis estadístico	16
Resultados	16
Memoria espacial	16
Análisis citológico	17

Corteza Frontal	17
Formación hipocampal (Subiculum).....	18
Discusión	19
Conclusiones.....	22
Referencias	22

Introducción

Vanadio

El vanadio (V) es un metal de transición que se encuentra en diferentes estados de valencia (-1 a +5), de los cuales, es más probable encontrarlo en los estados de oxidación +3, +4 y +5 en sistemas biológicos (Barceloux, 1999). El V tiene diferentes funciones en una gran variedad de seres vivos, como tunicados, líquenes, hongos, bacterias y algas; se encuentra ligado a enzimas como bromo peroxidases, haloperoxidasas y vanadio nitrogenasas y puede ejercer funciones de aceptor final de electrones en la cadena de respiración en algunas bacterias del género *Acidithiobacillus*, o como componente de toxinas de algunos hongos del género *Amanita* (Butler y Carrano, 1991; Antipov, 2013; Contreras-Cadena *et al.*, 2014). También es un elemento traza importante en la dieta de algunos animales, como ratas, cabras y pollos, para su desarrollo y crecimiento, sin embargo, no hay evidencia de que sea esencial en humanos (Ścibior *et al.*, 2020).

En suelos, la forma más común de V es el vanadato (V) que se encuentra unido con hierro o aluminio, hallándose principalmente en suelos de rocas máficas; mientras que en ambientes acuáticos se encuentra como vanadio (III y IV), aunque también puede haber monómeros de su forma pentavalente, siendo especialmente soluble bajo condiciones óxicas (Butler y Carrano, 1991; Anke, 2004; Watt *et al.*, 2018; Gustafsson, 2019).

Distribución del Vanadio

Es el 22vo elemento más abundante en la corteza terrestre y el segundo metal de transición en océanos, el V está presente en una concentración de 150 mg/kg y 30 a 35 nM, respectivamente (Hanus-Fajerska *et al.*, 2021; Rehder, 2015; Kelley *et al.*, 2017). La concentración de V en suelo es mayor, con un estimado de 10 a 500 ppm, llegando hasta más de 7000 ppm en lugares próximos a minas de V, en comparación con cuerpos de agua, donde la concentración es del orden de ppb (Kelley *et al.*, 2017). Asimismo, la concentración en suelos puede aumentar por la liberación de desechos industriales y de aquellos desechos que provienen de las ciudades (Ścibior *et al.*, 2020). Más de 80 minerales en roca madre contienen V, como sulfuros, sulfatos, silicatos, vanadatos, óxidos y fosfatos (Gustafsson, 2019; Silin *et al.*, 2020).

Los países con mayor extracción de V son China, Sudáfrica, Rusia, Australia y Estados Unidos; viniendo principalmente de depósitos de titanomagnetita de vanadio, que contiene 0.2 a 1% de pentóxido de vanadio (V_2O_5) (Moskalyk y Alfantazi, 2003; Kelley *et al.*, 2017). Asimismo, los lugares cuyo petróleo rebasa el 0.1% de concentración de V son Irak, Irán, Kuwait, Venezuela y el Golfo de México; donde su posterior combustión, principalmente en las ciudades, contribuye en más del 60% de V presente en el aire (Barceloux, 1999; Anke, 2004; Rojas-Lemus *et al.*, 2021).

Vanadio en la industria

Dentro de la industria, el V es usado principalmente en la manufactura de acero para producir aleaciones con hierro o titanio, para su posterior aplicación en equipo utilizado en el ámbito de la construcción aeroespacial, militar o aérea (Gummow, 2011; Gao *et al.*, 2021). Estas aleaciones son especialmente resistentes, ya que evitan la corrosión y oxidación del material (Kelley *et al.*, 2017). En la industria química, el V es empleado para la producción de catalizadores, baterías de flujo, pigmentos, caucho, plásticos y para la producción de ácido sulfúrico, anhídrido maleico y anhídrido ftálico (Gummow, 2011; Romanovskaia *et al.*, 2021; Gao *et al.*, 2021). Durante la manufactura de estos materiales, así como en la quema de combustibles fósiles ricos en V -como aquellos procedentes de Venezuela o México-, se aumenta la emisión de compuestos de V a la atmósfera, los cuales pueden ser inhalados por poblaciones humanas (Fortoul *et al.*, 2002; Fortoul *et al.*, 2014a).

Vanadio como contaminante atmosférico

En la naturaleza, las principales fuentes emisoras de V son la erosión eólica y las emisiones volcánicas, con valores que pueden llegar hasta 27×10^9 g/año y 5.5×10^9 g/año, respectivamente (Schlesinger *et al.*, 2017). Sin embargo, la actividad humana supera por 1.7 la emisión de V con respecto a la natural, con la quema de carbón y demás combustibles fósiles, donde la emisión de V es en forma de óxidos, tal como V_2O_5 (Barceloux, 1999; Gummow *et al.*, 2011; Schlesinger *et al.*, 2017). Por lo anterior, es de esperarse que en lugares como en los establecimientos urbanos se concentre la mayor cantidad de V atmosférico, donde se han llegado a encontrar concentraciones de 20-100 ng/m³, mientras que en áreas rurales la concentración es menor a 1 ng/m³ (Gummow *et al.*, 2011). La inhalación de V, especialmente en su forma pentavalente como V_2O_5 , es perjudicial para el humano, pudiéndose acumular en pulmones y causar tos, inflamación de garganta,

irritación bronquial, sibilancias, conjuntivitis y un mayor riesgo de cáncer, especialmente en trabajadores que están en constante contacto con este tipo de emisiones (Zenz *et al.*, 1962; Lees, 1980; Ehrlich *et al.*, 2008; Fortoul *et al.*, 2014b).

Pentóxido de Vanadio (V₂O₅)

En estado puro el V₂O₅ se presenta en forma de polvo, de coloración amarilla con valencia de +5, y es la principal forma en la que el V es emitido por la quema de combustibles fósiles, estando presente en los residuos sólidos que son producidos, como cenizas y hollín, y que pueden contener hasta 60% de V₂O₅ (Schroeder, 1970; Barceloux, 1999; Costigan *et al.*, 2001). Se ha reportado que este es el estado de oxidación más tóxico (Ngwa *et al.*, 2017; Hanus-Fajerska *et al.*, 2021). La inhalación de V₂O₅ es la principal vía primaria de exposición y toxicidad, reportándose síntomas en humanos a partir de 1 mg/m³ por 8 horas de exposición, y es acumulado a lo largo del tiempo en los pulmones, con un promedio de 6.5 µg/g en personas que han alcanzado los 65 años de edad (Zenz y Berg, 1967; Waters, 1977; Cooper; 2007). De esta manera, es necesario estudiar en profundidad los efectos de la inhalación de V₂O₅ tanto en modelos animales, como en seres humanos.

Toxicocinética

La absorción de V dentro del organismo depende de su solubilidad y de la vía de ingreso (Assem y Levy, 2009). La vía menos efectiva es la piel, seguido de la vía gastrointestinal, donde sólo el 10% es absorbido en la parte superior del tracto digestivo (Mukherjee *et al.*, 2004; Anke, 2004). Sin embargo, al ser inhalado, el 25% de los compuestos de V son absorbidos en los pulmones (Olaolorun *et al.*, 2021). Dentro del plasma sanguíneo, parte del V es reducido de vanadato (+5) a vanadilo (+4) por el glutatión de los eritrocitos (Olaolorun *et al.*, 2021), no obstante, la forma que ingresa en mayor cantidad al interior de las células de los tejidos es el vanadato mediante el sistema de transporte aniónico (Mukherjee *et al.*, 2004; Korbecki *et al.*, 2012), donde es reducido nuevamente a vanadilo por enzimas como glutatión o NAD(P)H oxidasa (Pierce *et al.*, 1996; Zwolak, 2014). Este vanadilo puede reaccionar con moléculas de oxígeno dentro de la célula, produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS), como anión superóxido (O₂•⁻), que puede transformarse en peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y reaccionar nuevamente con el vanadilo, incrementando la concentración intraplasmática de ROS generando estrés oxidativo, que

es de los principales efectos tóxicos del V (Domingo, 1996; Evangelou, 2002; Cuesta *et al.*, 2011).

Las especies de V se unen a proteínas sanguíneas para poder llegar a diferentes tejidos con una vida media de una hora (Barceloux, 1999). Así, el vanadilo representa el 90% de V en sangre al unirse a albúmina y transferrina, mientras que el vanadato solo se une a este último, que es el transportador más afín a V (Barceloux, 1999; Olaolorun *et al.*, 2021). Los principales tejidos que almacenan V son hueso, músculo, riñón, hígado, pulmones, bazo, testículos y sistema nervioso (Anke, 2004; Cooper, 2007; Olaolorun *et al.*, 2021).

La vía de eliminación del V que ha sido absorbido y transportado en sangre es por orina, mientras que el V que no se absorbió en el duodeno es eliminado por las heces, así mismo, se ha encontrado V en leche materna de ratas, sin embargo, no se han encontrado cantidades significativas en leche humana (Byrne y Kosta, 1978; Barceloux, 1999; Anke, 2004). Al ser eliminado por orina, el V es excretado en dos fases, una rápida de 10 a 20 horas de duración, y otra larga de 40 a 50 días (Barceloux, 1999).

Toxicidad

El vanadato (+5) es la forma predominante dentro del cuerpo humano, y es seis veces más tóxico que el vanadilo (+4) debido a la inhibición que produce sobre enzimas como fosfatasas y ATPasas (Hanus-Fajerska *et al.*, 2021), dado que el vanadato tiene semejanzas estructurales con el fosfato, lo que le permite sustituirlo en los sitios de unión a fosfato de estas moléculas (Zwolak, 2014; Rehder, 2015). Esta semejanza estructural también provoca que, tanto el vanadato como el vanadilo, interfieran con la polimerización de la actina al afectar al sitio de unión a ATP de los monómeros de actina (Ramos *et al.*, 2012). Se ha reportado que inhibe a la enzima Na^+/K^+ -ATPasa al unirse al residuo de unión a fosfato, lo que disminuye la conductancia iónica (Nechay, 1984). Intracelularmente el vanadato interactúa con la NADPH oxidasa para la obtención de NADH, y durante el proceso el vanadato se reduce a vanadilo, lo cual produce radicales superóxido y H_2O_2 (Shi y Dalal, 1993; Capella *et al.*, 2002). El H_2O_2 reacciona nuevamente con el vanadilo, generando nuevamente vanadato y radicales hidroxilos (OH^-) en lo que se conoce como reacción de Fenton (Capella *et al.*, 2002). El aumento en la concentración de ROS y OH^- provocan estrés oxidativo, lo que a su vez activa la peroxidación de lípidos de la membrana

celular y provocar daño a proteínas y ácidos nucleicos, que a la larga da lugar a la muerte celular (Tejero *et al.*, 2007; Ngwa *et al.*, 2017; Ścibior *et al.*, 2020).

A nivel celular, el V también es capaz de alterar la permeabilidad de la membrana mitocondrial, promoviendo la liberación de citocromo C y caspasas, provocando que se active la vía apoptótica de muerte celular (Ngwa *et al.*, 2009; Ścibior *et al.*, 2020).

De igual manera, el V_2O_5 produce cambios en el citoesqueleto. Como lo reportado por Rodríguez-Lara *et al.* (2013), donde se observan alteraciones en la polimerización de la actina debido a que posee sitios de afinidad a V o por la oxidación de la actina provocada por las ROS generadas en la reacción de Fenton. Estas alteraciones se analizaron en células testiculares de ratones que inhalaban V_2O_5 en un periodo de 3 a 12 semanas. Así mismo, Mussali-Galante *et al.* (2005) analizaron células testiculares de ratones expuestos a inhalación de V_2O_5 por 12 semanas, y reportaron disminución de γ -tubulina, que se encuentra principalmente en los centrosomas celulares.

A nivel de tejido, el V puede causar inflamación. En un estudio en el que se expuso a ratas a diferentes compuestos de V -entre ellos V_2O_5 - por vía intratraqueal, se observó aumento en el número de neutrófilos y macrófagos activados, aún después de 10 días de la exposición (Pierce *et al.*, 1996). En otro estudio, Rondini *et al.* (2010) observa que había predisposición a la formación de tumores en pulmón y mayor nivel de NF κ B y ERK1/2 en ratas que habían inhalado V_2O_5 una vez a la semana durante cinco semanas.

En humanos, el V_2O_5 causa hepatotoxicidad, daño renal y genotoxicidad (Altamirano-Lozano *et al.*, 1996; Ścibior *et al.*, 2020). Síntomas relacionados con el sistema respiratorio que se han reportado con la inhalación de V_2O_5 incluyen asma, bradicardia, cefalea y pecho, mareos, desórdenes visuales, rinitis y bronquitis (Zenz *et al.*, 1962; Ścibior *et al.*, 2020). En el sistema nervioso se reportó que trabajadores de una fábrica de acero que tenían trabajando más de un año en el área de producción de acero, presentaron mayores niveles de agresividad, depresión, fatiga y peor desempeño en pruebas de coordinación y memoria, comparado con el grupo control (Li *et al.*, 2013).

Neurotoxicidad

Diversos estudios han reportado los efectos citológicos y conductuales de la exposición a V en modelos *in vivo* e *in vitro*. En 2007, Soazo y García observaron que ratas recién nacidas, cuyas madres habían sido inyectadas peritonealmente con NaVO_3 (V+5) por 12 días, mostraron disminución de la actividad motora y en la síntesis de mielina en cerebelo y cuerpo calloso. En otro reporte Ngwa *et al.* (2009) muestran que después de administrar V_2O_5 disuelto en agua y añadido al medio de cultivo en un modelo de células dopaminérgicas del mesencéfalo, existía incremento de muerte celular, aumento en los niveles de estrés oxidativo y de caspasas 3 y 9, liberación de citocromo C al citoplasma y mayor actividad de la cinasa PKC δ . Posteriormente Ngwa *et al.* (2014) expusieron a ratones a V_2O_5 por vía intranasal tres veces a la semana durante un mes, resultando en aumento de astrogliía en la capa glomerular del bulbo olfatorio, reducción de la actividad locomotriz, y del peso fresco del bulbo olfatorio, así como disminución del 85% y 82% de tirosina hidroxilasa (TH) y dopamina, respectivamente. Igualmente, en el bulbo olfatorio, Colín-Barenque *et al.* (2015) reportaron alteraciones en mitocondria y aparato de Golgi y menor número de espinas dendríticas (ED) en las células granulares del bulbo olfatorio. En 2017, Folarín *et al.* mostraron pérdida neuronal en la corteza cerebelosa y en las áreas CA1 y CA3 del hipocampo, junto con alteraciones morfológicas en células piramidales de corteza prefrontal en ratones que habían sido inyectados intraperitonealmente con NaVO_3 .

En nuestro laboratorio igualmente se han investigado los efectos del V en distintas áreas cerebrales. En uno de estos estudios (Avila-Costa *et al.*, 2004), se expuso a ratones a inhalaciones de V_2O_5 dos veces a la semana por ocho semanas, y tras analizar las neuronas de la sustancia nigra pars compacta encontraron menor número de neuronas inmunorreactivas a TH y disminución de ED en neuronas espinosas medianas del estriado. Un año más tarde y usando el mismo protocolo, Avila-Costa *et al.* (2005) mostraron que había disrupción de la barrera hematoencefálica causada por la modificación en la permeabilidad debido al desprendimiento de células endoteliales y a la pérdida de cilios, provocado por la inhalación de V_2O_5 . En 2006, Avila-Costa *et al.* evaluaron los cambios conductuales y citológicos de ratones que habían inhalado V_2O_5 por cuatro semanas, evidenciando la pérdida de ED y muerte celular en el hipocampo CA1, estas alteraciones se correlacionaron con el bajo desempeño en la prueba de laberinto de Morris, que evalúa la memoria espacial. Más recientemente (Dorado-Martínez *et al.*, 2021; Montiel-Flores *et*

al., 2021) se ha reportado que la inhalación de V_2O_5 provoca muerte neuronal en áreas corticales relacionadas con funciones como la memoria, estas alteraciones citológicas y conductuales son semejantes a las que se observan en la enfermedad de Alzheimer (EA), así mismo, se reportan hallazgos en neuronas del hipocampo CA1, las cuales presentan estructuras parecidas a marañas u ovillos neurofibrilares y disminución del número de ED de las neuronas piramidales.

Formación hipocampal

La formación hipocampal se encuentra en el piso del ventrículo lateral (Schultz y Engelhardt, 2014) y está conformada por un grupo de estructuras que se encuentran conectadas unilateralmente entre sí, aunque hay discordancia entre autores sobre cuáles son estas estructuras, las comúnmente mencionadas son el giro dentado, la corteza entorrinal, el hipocampo, Cornus Ammonis (CA1-CA4) y subiculum; algunos llegando a mencionar al presubiculum, parasubiculum y prosubiculum (Insausti y Amaral, 2004).

Funcionalmente el flujo de información inicia en la corteza entorrinal, la cual es la estructura que recibe aferencias de la corteza prefrontal, sobre información sensorial proveniente de las áreas de asociación. A través de la vía perforante, la corteza entorrinal se comunica con el giro dentado, el cual se conecta, por medio de las fibras musgosas con el área CA3, que a su vez se comunica con CA1 gracias a las colaterales de Schaffer, para que finalmente, la información llegue al subiculum (Braak *et al.*, 1996; Duvernoy; 1998; Pereira *et al.*, 2013).

El papel de la formación hipocampal ha sido discutido ampliamente, pero se ha llegado al consenso de que juega un rol importante en la memoria, probablemente para su consolidación (Zola-Morgan y Squire, 1990; Insausti y Amaral, 2004).

Subiculum

El subiculum es un núcleo que conecta la formación hipocampal con otras estructuras, como la corteza prefrontal, corteza cingulada, corteza entorrinal, septum, cuerpos mamilares, núcleo accumbens, tálamo y amígdala (Van Hoesen y Hyman, 1990; O'Mara *et al.*, 2009). Se encuentra colindando con la región distal de CA1 y está conformado por tres capas, la molecular, la de células piramidales y la polimórfica (O'Mara *et al.*, 2001; Insausti y Amaral, 2004).

El subiculum se divide en zona ventral y dorsal, cada una con funciones diferentes. La zona ventral está vinculada principalmente a procesos de estrés y ansiedad, debido al rol inhibitorio que ejerce sobre el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (eje HPA), además de estar implicado en la adquisición de aprendizaje instrumental y conductas relacionadas con la motivación (Herman y Mueller, 2006; O'Mara *et al.*, 2009). Por otra parte, la zona dorsal está relacionada con la memoria espacial, cuyas neuronas son capaces de generar un mapa general del ambiente, como se ha reportado en ratas en donde neuronas individuales se relacionan con una determinada ubicación (O'Mara *et al.*, 2001; Sharp, 2006; Potvin *et al.*, 2009).

Corteza Frontal

La corteza frontal se refiere al área más externa del lóbulo frontal y se divide en tres componentes: el motor, que abarca las áreas 4, 6, 8 y 44 de Brodmann; la corteza paralímbica, y la corteza heteromodal, compuesta por las áreas de asociación 9, 10, 11, 12, 45, 46 y 47 (Mesulam, 1986). Se diferencian la parte anterior de la posterior con base a la proporción de células granulares y piramidales, siendo que la corteza más anterior cuenta con menor cantidad de estas últimas, al contrario de la corteza posterior, que contiene mayor número de células granulares (Catani, 2019).

La corteza frontal funciona como centro de procesamiento de información sensorial, ya que recibe aferencias de las áreas visual, auditiva, somatosensorial y olfativa, al igual que del sistema límbico y formación hipocampal (Van Hoesen y Hyman, 1990). Las eferencias de la corteza frontal proyectan a la corteza inferotemporal, lóbulo parietal inferior, corteza límbica (giro cingulado y corteza parahipocampal), hipotálamo, corteza entorrinal y área ventral tegmental (Van Hoesen y Hyman, 1990; Nauta, 1972). Por lo que se ha reportado que en la corteza frontal reside el centro de la personalidad y es la principal estructura para la planeación del movimiento (Brass y von Cramon, 2002; Tamminga y Buchsbaum, 2004).

La formación hipocampal en enfermedades neurodegenerativas

La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas vienen acompañadas de deterioro cognitivo, que tiene su origen en el daño de estructuras cerebrales específicas. Como el caso de la Enfermedad de Parkinson (EP), que además de muerte de células dopaminérgicas del mesencéfalo (Villalba y Smith, 2017), presenta disminución en el

volumen del presubiculum, parasubiculum y giro dentado (Pereira *et al.*, 2013; Low *et al.*, 2019).

Sin embargo, la enfermedad neurodegenerativa con mayor compromiso neuronal en la formación hipocampal es la Enfermedad de Alzheimer (EA), donde se observa principalmente pérdida de memoria y aparición de déficits cognitivos (Van Hoesen y Hyman, 1990; De Leon *et al.*, 1997). Diversos estudios han reportado pérdida neuronal importante y aparición de fibrillas neurofibrilares en el subiculum e hipocampo CA1, así como presencia de placas neuríticas en el giro dentado, subiculum y prosubiculum (Van Hoesen y Hyman, 1990; Bobinski *et al.*, 1996; Simić *et al.*, 1997). También se ha observado aumento de interleucinas inflamatorias, como IL-1 β , IL-2 e IL-3, en la formación hipocampal de pacientes con EA, lo que se relaciona con activación de la microglía (Araujo y Lapchak, 1994).

La corteza frontal en enfermedades neurodegenerativas

Una causa común de demencia y cuyo distintivo es el deterioro de los lóbulos frontal y temporal es la demencia frontotemporal (DFT), en la cual se han descrito neurofilamentos fosforilados, pérdida de neuronas piramidales glutamatérgicas y menor número de terminales presinápticas en corteza frontal (Ferrer, 1999; Olney *et al.*, 2017). De igual manera, tanto en pacientes con DFT como con EA se ha observado menor volumen de las estructuras prefrontales, lo que provoca que se desarrollen conductas desinhibidas (Cajanus *et al.*, 2019).

Además, en los pacientes con EA la comunicación que la corteza frontal tiene con otras áreas cerebrales, como el hipocampo, se ve interrumpida por la presencia de placas de la proteína β -amiloide (A β), lo que da lugar a deficiencias en la memoria (Grady *et al.*, 2001; Flores-Martínez y Peña-Ortega, 2017).

Espinas dendríticas (ED)

Descritas por Santiago Ramón y Cajal en 1888 con la tinción de Golgi. Las ED son protuberancias de la membrana dendrítica, con un citoesqueleto rico en actina y con gran plasticidad morfológica (Ramón y Cajal, 1888; Pchitskaya y Bezprozvanny, 2020). Las ED representan el 90% de las estructuras postsinápticas excitatorias, y en su membrana se puede observar -especialmente en la región de la cabeza de la espina- las densidades

postsinápticas, que son zonas donde se concentran receptores, como AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol) y NMDA (N-metil-D-aspartato), canales iónicos y sistemas de señalización sináptica (Hering y Sheng, 2001; Nimchinsky *et al.*, 2002; Runge *et al.*, 2020).

La clasificación morfológica de las ED inició en 1970 y, desde ese entonces se ha ampliado y discutido (Nimchinsky *et al.*, 2002). Esta clasificación considera principalmente la forma y longitud de la cabeza, que es la parte más distal de la espina, y el cuello, que es la estructura que sale del eje dendrítico, resultando en las siguientes categorías: forma de hongo, caracterizada por tener un cuello poco prominente y una cabeza larga; espinas delgadas, con una cabeza más delgada en comparación con el cuello; espinas pequeñas, con un cuello casi imperceptible; y con forma de filopodio, las cuales no tienen cabeza perceptible y su cuello es largo y delgado (Pchitskaya y Bezprozvanny, 2020). Debido a la alta tasa de polimerización de la actina, las ED cambian de forma constantemente, de la misma manera son creadas y eliminadas dependiendo de procesos como el aprendizaje, la memoria o conductas adaptativas (Harris, 1999; Pchitskaya y Bezprozvanny, 2020; Chidambaram *et al.*, 2019; Runge *et al.*, 2020).

Espinas dendríticas y memoria

Para la formación de nuevas memorias es necesario que las ED pasen por cambios estructurales que permitan fortalecer las conexiones con otras neuronas. Cuando los receptores AMPA ubicados en la densidad postsináptica son estimulados por el glutamato, la neurona se despolariza causando la activación de los receptores NMDA y con ello la entrada de Ca^{++} a la célula, provocando así que proteínas intracelulares como la calmodulina se activen, y por una cascada de señalización la conductancia de los receptores AMPA se vea aumentada, y posteriormente exista la incorporación de más de estos receptores. Lo anterior se conoce como potenciación a largo plazo (PLP), que es el fortalecimiento de la conexión entre las neuronas pre y postsinápticas, y que trae consigo el aumento en el número de ED (Matsuzaki *et al.*, 2004; Chidambaram *et al.*, 2019; Tomonari y Koiji, 2020; Bonilla-Quintana y Wörgötter, 2021). Trabajos como el de Moser *et al.* (1994) o Mahmmod *et al.* (2015), demostraron que el entrenamiento en pruebas de memoria y aprendizaje, como el laberinto de Morris o el laberinto radial, respectivamente,

provoca que se incremente la cantidad de ED en el hipocampo de ratas, demostrando el vínculo entre ED y memoria.

Alteraciones de las espinas dendríticas en desórdenes del sistema nervioso

Desde la gestación y a lo largo de toda la vida, las ED tienen un ciclo que comienza desde su formación, mantenimiento y posterior eliminación, lo que es necesario para mantener la conectividad neuronal adecuada (Penzes *et al.*, 2011). Sin embargo, en diversas patologías y desórdenes del SN, este ciclo se ve afectado de alguna manera, resultando en un mayor o menor número de ED (Fiala *et al.*, 2002). En estos desórdenes, el procesamiento de la información se realiza de manera deficiente y, en consecuencia, existen alteraciones en las funciones cognitivas (Fiala *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2015). Como en los Desórdenes del Espectro Autista donde existe menor cantidad de ED en corteza frontal, temporal y parietal, probablemente debido a la ineficiente poda sináptica durante la infancia temprana (Hutsler y Zhang, 2010; Lai e Ip, 2013). Asimismo, en pacientes con esquizofrenia se ha observado menor cantidad de ED en la formación hipocampal, neocorteza y corteza auditiva primaria, sin embargo, se ha llegado a reportar un número elevado de ED en el núcleo caudado y núcleo estriado dorsal (Rosoklija *et al.*, 2000; Glausier y Lewis, 2013; Moyer *et al.*, 2015). Por otro lado, también factores externos pueden ser causantes de la reducción de ED, especialmente en infantes, como la malnutrición o el síndrome de alcoholismo fetal (Fiala *et al.*, 2002).

En algunas enfermedades neurodegenerativas se ha encontrado que hay alteración en el número de ED en diferentes áreas cerebrales, dependiendo de la enfermedad y en la etapa en la que se encuentre el paciente. En la EP las neuronas espinosas medianas del núcleo estriado dorsal reducen el número de ED en un 30-50% para reducir las aferencias excitatorias glutamatérgicas corticales para compensar la función moduladora de la dopamina (Villalba y Smith, 2010; Villalba y Smith; 2017; Nishijima *et al.*, 2018). En la EA la pérdida de ED se ha reportado en áreas como el hipocampo, giro cingulado posterior y giro temporal inferior, causando el deterioro de funciones cognitivas como la fluidez verbal o la memoria (Dorostkar *et al.*, 2015). Uno de los principales factores reportados, causantes de la disminución de ED en la EA y de los más estudiados es la presencia de la proteína A β , que ya sea en su estado soluble o insoluble, provoca que las neuronas a su alrededor tengan un número reducido de ED (Bittner *et al.*, 2012; Kirkwood *et al.*, 2013). Este

fenómeno se ha observado tanto en neuronas de la corteza somatosensorial primaria como en hipocampo. (Spires-Jones *et al.*, 2007; Manczak *et al.*, 2018). Así mismo, la proteína tau hiperfosforilada que se observa en el soma de neuronas del hipocampo CA1 de humano, se ha relacionado con la pérdida de grupos funcionales de ED (Mijalkov *et al.*, 2021). Por último, también la presencia de neuroinflamación puede ser causa de disminución de ED, ya sea por la liberación de ROS, lo que provoca la activación de caspasas, o por la liberación de interleucina 1 β de células inflamatorias, lo que bloquea la acción de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) (Dorostkar *et al.*, 2015).

Justificación

El vanadio es un elemento que se encuentra presente en la atmósfera debido principalmente a su uso en la industria y a la quema de combustibles fósiles, exponiendo a su inhalación a un gran número de trabajadores y residentes de las grandes ciudades. La vía inhalada presenta una elevada tasa de absorción dentro del organismo, lo que hace que diferentes compuestos de vanadio lleguen a varios tejidos, entre ellos el sistema nervioso. Su efecto neurotóxico ha sido probado en diversas ocasiones, sin embargo, todavía no se han estudiado áreas tan importantes como la corteza frontal y subiculum, las cuales se relacionan con la memoria espacial debido, entre otras cosas, a las espinas dendríticas de sus neuronas. Asimismo, como se ha reportado recientemente, la inhalación de V₂O₅ tiene potencial para convertirse en un modelo de la enfermedad de Alzheimer, por lo que se hace necesario conocer a detalle los efectos de la inhalación de este metal en diversas estructuras cerebrales.

Planteamiento del problema

La ED son estructuras dinámicas que se forman y reabsorben, esta dinámica puede ser el reflejo de las alteraciones que ocurren ante la presencia de diversos agentes que pueden afectar la función de las neuronas. Por lo que se formula la siguiente pregunta:

¿Existe alteración en el número de espinas dendríticas de la formación hipocampal (subiculum) y la corteza frontal de ratas expuestas a la inhalación de pentóxido de vanadio (V₂O₅)?

Y al ser el subiculum y la corteza frontal estructuras relacionadas con la memoria, se plantea también lo siguiente:

¿Las ratas expuestas a la inhalación de V_2O_5 presentarán alteraciones en el desempeño en una prueba de memoria espacial?

Hipótesis

Dado que el V_2O_5 afecta a la polimerización de la actina debido a que compite con el grupo fosfato y esta proteína es el principal componente del citoesqueleto de las espinas dendríticas, su inhalación disminuirá el número de espinas en corteza frontal y subiculum de los individuos expuestos a este compuesto.

Objetivo General

Evaluar el efecto de la inhalación de V_2O_5 en el número de espinas dendríticas en subiculum y corteza frontal de ratas expuestas.

Objetivos específicos

- Examinar el impacto de la inhalación de V_2O_5 en el desempeño en una prueba de memoria espacial usando el laberinto en T.
- Identificar si la inhalación de V_2O_5 disminuye el número de espinas dendríticas en la corteza frontal y el subiculum utilizando la tinción de Golgi.

Método

Se utilizaron 20 ratas Wistar macho de 180 ± 20 g de peso al inicio del experimento, las cuales permanecieron en periodos de 12/12 horas de luz y oscuridad con libre acceso al agua y alimento; todo según la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999.

Prueba de memoria en laberinto en T

Se empleó el laberinto en T, entrenando a los animales dos semanas antes de la primera inhalación (Fig. 1). Durante la 1ª semana (habitación) se dejó a la rata explorar libremente el laberinto cinco veces durante cinco minutos cada vez.

En la 2ª semana (adquisición) el entrenamiento se realizó a las 11 am, se entrenó a la mitad del grupo a dirigirse al brazo izquierdo y a la otra mitad al brazo derecho del laberinto, bloqueando el brazo contrario y colocando un pellet de comida en el brazo correspondiente, y para motivar la conducta de búsqueda de alimento, 12 horas previas al entrenamiento se les privó de alimento a los animales (Carrillo-Mora *et al.*, 2009; Sharma *et al.*, 2010). Cada rata hizo 10 repeticiones de dos minutos, limpiando el laberinto con alcohol al 70% después de cada repetición para eliminar cualquier traza de olor (Deacon y Rawlins, 2006; Davis *et al.*, 2017). A partir de la tercera semana comenzó la evaluación de la memoria espacial considerando sólo a aquellos animales que por lo menos presentaron el 80% de aciertos. A partir de la primera inhalación con V₂O₅ la memoria espacial se evaluó cada mes por un periodo de seis meses.

En las evaluaciones ningún brazo fue bloqueado y el pellet se colocaba en el mismo brazo en el que la rata fue entrenada a dirigirse. Se consideró como error cuando el animal se dirigía al brazo que fue bloqueado durante la fase de entrenamiento, y como acierto cuando entraba al otro brazo y consumía el pellet, por lo que al animal se veía en la necesidad de recordar qué brazo es el que contenía la recompensa (Carrillo-Mora *et al.*, 2009; Sharma *et al.*, 2010).

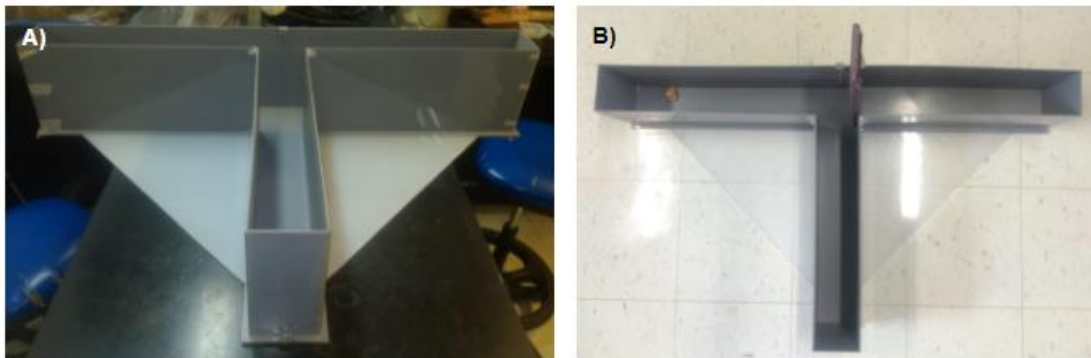


Fig. 1 A) Laberinto en T utilizado en el estudio. B) Laberinto adaptado para entrenar a los individuos a dirigirse al brazo izquierdo al encontrarse ahí un pellet de recompensa, mientras que el brazo derecho se encuentra bloqueado. Durante la evaluación, al mes siguiente se consideró como acierto si el individuo se dirigía al brazo que contenía el pellet, en este caso el izquierdo.

Inhalación de V₂O₅

La mitad de las ratas inhalaron agua desionizada (grupo control n= 10) y la otra mitad se expuso a la inhalación de V₂O₅ al 0.02 M (n= 10), una hora, tres veces a la semana durante seis meses en una cámara de inhalación de acrílico (Avila-Costa *et al.*, 2004) (Fig. 2).

Después de seis meses, a los animales (control y expuestos) se les inyectó intraperitonealmente con pentobarbital sódico dosis letal. Posteriormente, por vía intracardiaca se perfundió, primero con solución salina isotónica (0.9%) y después con fijador con 10% de formaldehído (Avila-Costa *et al.*, 2006) (Fig. 3). Después, se procedió a remover los cerebros, para luego obtener las áreas cerebrales a analizar haciendo cortes manuales a nivel de la corteza frontal y el subiculum para eliminar la parte posterior del cerebro, y procesar los cortes resultantes según el método rápido de impregnación de Golgi.



Fig. 2 Ratas en la cámara de inhalación.



Fig. 3 Perfusión.

Método de impregnación de Golgi

Los cortes obtenidos se introdujeron en solución de Golgi –la cual consiste en 2.33% w/w de dicromato de potasio y 0.19% w/w de tetraóxido de osmio en agua destilada– por siete días a temperatura ambiente, para después colocar los tejidos en una solución a 0.75% de nitrato de plata por 24 horas, deshidratarlos con alcohol por cinco minutos y embeberlos en parafina. Posteriormente, se realizaron cortes coronales de corteza frontal y subiculum de 120 μm de grosor, se volvieron a deshidratar dos veces por 10 minutos en alcohol al 96%, dos veces por 10 minutos en alcohol al 100%, 10 minutos en aceite de clavo y se aclararon con xilol por 10 minutos. Los cortes se montaron y cubrieron con resina Permount (Valverde, 1970).

Análisis citológico

De cada área (corteza frontal y subiculum) se tomaron en cuenta 10 neuronas piramidales aleatoriamente, y se contabilizaron las espinas existentes en cinco de sus dendritas secundarias, tomando en cuenta 10 μm a partir de la primera bifurcación.

Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó con la prueba t de student para muestras no pareadas con el programa Prism (Graphpad), considerando como diferencia significativa cuando $p < 0.05$.

Resultados

Memoria espacial

En la evaluación de la memoria espacial con el laberinto en T se empezaron a observar diferencias significativas entre el grupo control y el experimental a partir del tercer mes de evaluación (36 inhalaciones), en el que el porcentaje de aciertos -veces en las que el individuo entraba al brazo al que fue entrenado a dirigirse durante la fase de adquisición- de ambos grupos fue decreciendo hasta el sexto mes (72 inhalaciones), donde también se aprecian diferencias significativas (Fig. 4).

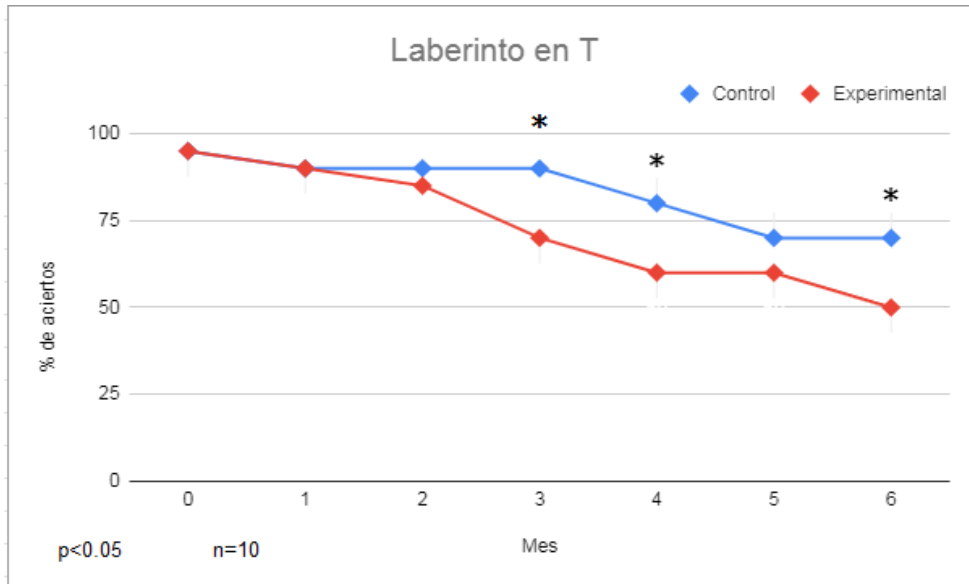


Fig. 4 Gráfico del porcentaje de aciertos en el laberinto en T efectuado por el grupo control (azul) y el grupo expuesto a V_2O_5 (rojo), donde existen diferencias significativas (* $p < 0.05$) entre grupos.

Análisis citológico

Corteza Frontal

En el grupo control, el promedio de espinas dendríticas fue de 13.79 ± 4.551 , mientras que en el expuesto fue de 10.60 ± 3.567 , resultando esto en una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$, prueba t) entre los dos grupos (Figs. 5 y 6).

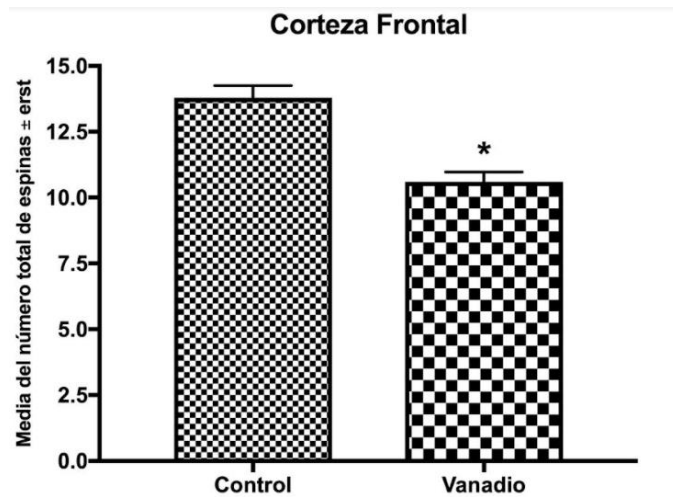


Fig. 5 Gráfico de la media del número de espinas dendríticas contabilizadas en la corteza frontal del grupo control y del grupo expuesto a V_2O_5 * $p < 0.05$

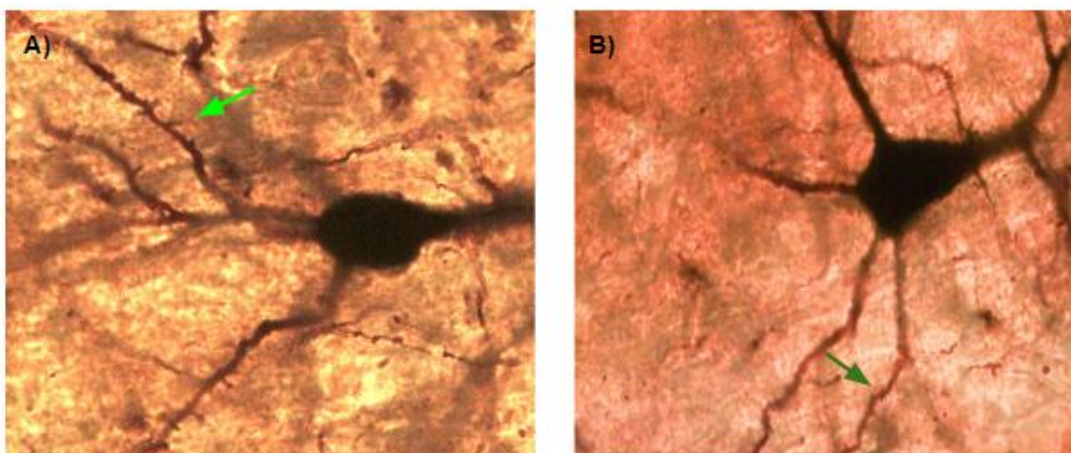


Fig. 6 Imágenes representativas de la corteza frontal mostrando las ED en las dendritas secundarias (señaladas con flechas). A) Neurona de corteza frontal de grupo control (1000X). B) Neurona de corteza frontal de grupo expuesto a V_2O_5 (1000X).

Formación hipocampal (Subiculum)

En el grupo control, el promedio de ED fue de 11.75 ± 3.957 , y en el grupo expuesto fue de 8.25 ± 3.862 , habiendo una diferencia significativa ($p < 0.05$, prueba t) entre ambos grupos (Figs. 7 y 8).

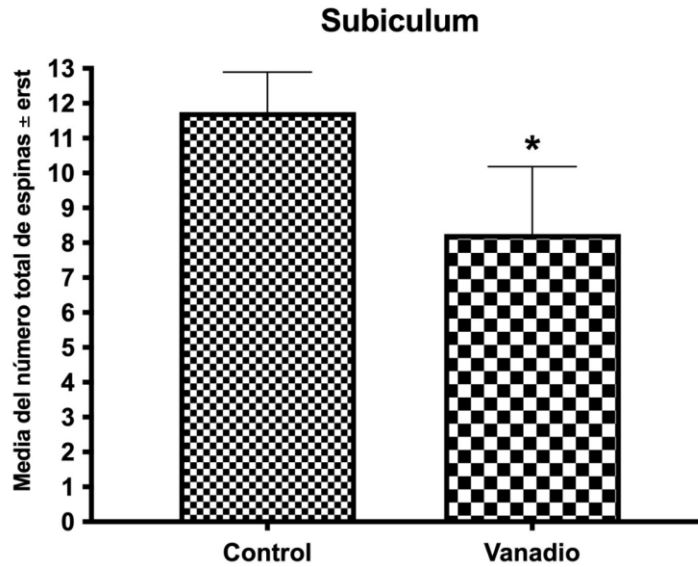


Fig. 7 Gráfico de la media del número de espinas dendríticas contabilizadas en el subiculum del grupo control y del grupo expuesto a V_2O_5 * $p < 0.05$

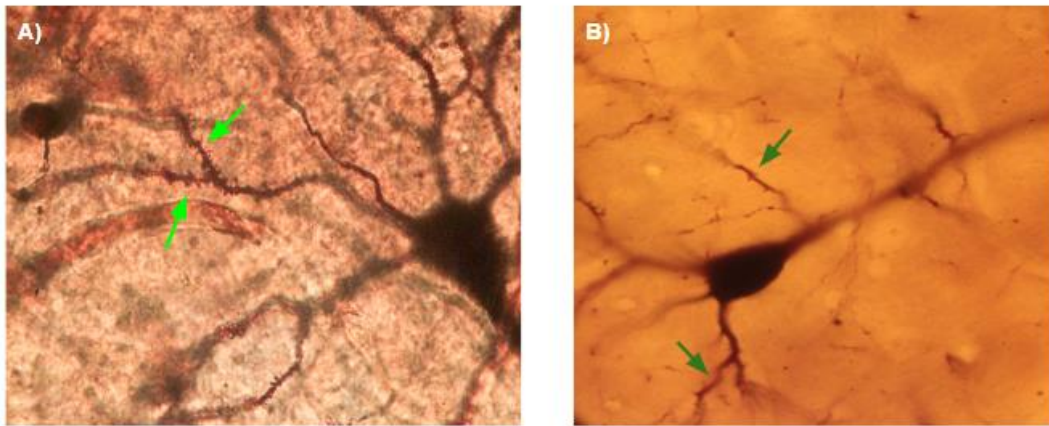


Fig. 8 Imágenes representativas del subiculum mostrando las ED en las dendritas secundarias (señaladas con flechas). A) Neurona del subiculum de grupo control (1000X). B) Neurona del subiculum de grupo expuesto a V_2O_5 (1000X).

Discusión

En el presente trabajo se reporta por primera vez la pérdida de ED en corteza frontal y subiculum tras la inhalación de V_2O_5 (Figs. 5 y 7), lo cual es consistente con trabajos

anteriores, donde se ha reportado pérdida de ED en estriado (Avila-Costa *et al.*, 2004), hipocampo CA1 (Avila-Costa *et al.*, 2006) y bulbo olfatorio (Colín-Barenque *et al.*, 2015) después de la inhalación de dicho compuesto.

La desaferentación por daño en las estructuras presinápticas puede ser una causa de la pérdida de ED, como lo propone Lescaudron *et al.* (1989). Como se ha visto en estudios anteriores (Avila-Costa *et al.*, 2006; Dorado-Martínez *et al.*, 2021), la inhalación de V₂O₅ provoca muerte celular en el hipocampo, y esta zona aferente a la corteza frontal (Granon y Poucet, 2000), por lo que el daño celular en hipocampo puede ser una causa de la disminución de ED en la corteza frontal (Fig. 5 y 6). El mismo fenómeno puede explicar la reducción de ED en subiculum (Figs. 7 y 8), ya que su área dorsal recibe aferencias directas del hipocampo CA1 (O'Mara, 2005).

El mal rendimiento en el laberinto en T de las ratas que inhalaron V₂O₅ (Fig. 4) puede deberse a esta conexión antes mencionada entre el área dorsal del subiculum y el hipocampo CA1, ya que está implicada en la adquisición de la memoria espacial y en procesos de recuperación de memoria. El daño en cualquiera de las dos zonas, tanto en subiculum dorsal como en CA1, conlleva al deterioro de estas dos funciones (O'Mara, 2005; Ledergerber y Moser, 2017). Por lo que se puede llegar a pensar que la disminución en la cantidad de aciertos en el laberinto en T puede resultar del daño en CA1, o por la disminución de ED en subiculum al no recibir suficientes aferencias (Fiala *et al.*, 2002). Lo cual es consistente con el estudio conducido por Avila-Costa *et al.* (2006), en el cual reportan que una posible causa del mal rendimiento de ratones en una prueba de memoria -en este caso laberinto de Morris- tras la inhalación de V₂O₅, puede ser la disminución de ED y necrosis en el hipocampo CA1.

La corteza frontal se pudo ver dañada debido a las inhalaciones de V₂O₅ y afectar sus funciones, tal como la navegación egocéntrica (basada en la posición del cuerpo del individuo), la cual las ratas suelen preferir sobre la navegación allocéntrica (basada en las señales ambientales captadas por los sentidos) (Bruin *et al.*, 1997; Broersen, 2000; Grech *et al.*, 2018). Incluso se ha reportado que daños en esta zona cerebral pueden causar deterioro en la navegación egocéntrica en ratas que fueron puestas a prueba en el laberinto de Morris (Bruin *et al.*, 1997). Por lo que se recomienda para estudios futuros hacer la prueba del laberinto en T, que tiene eficacia similar al laberinto de Morris a la hora de

evaluar memoria espacial (Davis *et al.*, 2017), en una habitación a oscuras para incentivar el uso de la navegación egocéntrica (Carrillo-Mora *et al.*, 2009) y poder evaluar con mayor precisión la actividad de la corteza frontal y observar si la inhalación de V_2O_5 daña sus funciones.

La explicación del por qué las ED se ven especialmente afectadas por el V_2O_5 , puede deberse tanto a las características de formación de las espinas, como a las características bioquímicas y funcionales del V. El principal constituyente del citoesqueleto de las ED es la actina (Pchitskaya y Bezprozvanny, 2020), el cual, Rodríguez-Lara *et al.* (2015) demostraron su disminución en células testiculares de ratones expuestos a V_2O_5 . El V tiene diferentes efectos dependiendo de su estado de oxidación, afectando no solo a la actina, sino también a proteínas como las tirosina fosfatasa y al ambiente redox de la célula (Evangelou, 2002; Ramos *et al.*, 2012).

Algunos compuestos, como el vanadilo y el decavanadato, afectan la polimerización de la actina G, ya que interactúan con su sitio de unión al ATP, inhibiendo la unión con otros monómeros (Ramos *et al.*, 2012). Debido a que la actina de las ED se encuentra en constante cambio para adaptarse a eventos de memoria y aprendizaje, su disfunción puede causar déficits en estos procesos cognitivos (Basu y Lamprecht, 2018).

Otro mecanismo propuesto que se relaciona con la toxicidad inducida por el V_2O_5 , es que puede actuar como inhibidor competitivo de la tirosina fosfatasa, debido a su parecido estructural con el grupo fosfato, uniéndose covalentemente a la cisteína presente en el residuo catalítico; o en el caso del pervanadato oxidando irreversiblemente a dicho aminoácido (Huyer *et al.*, 1997; Evangelou, 2002; Mailhes *et al.*, 2003). La tirosina fosfatasa está presente durante la polimerización de la actina, por lo que juega un papel en este proceso (Fodero-Tavoletti *et al.*, 2005).

El estrés oxidativo también forma parte de los efectos del V_2O_5 en el sistema nervioso (Evangelou, 2002). Los radicales libres son producidos tras la reducción de vanadato a vanadilo dentro de la célula, además de que el vanadilo resultante, en lo que se conoce como reacción de Fenton, interactúa con H_2O_2 produciendo radicales hidroxilo (Korbecki *et al.*, 2015). Esto trae como consecuencia la peroxidación de lípidos de la membrana, desnaturalización de proteínas y daños al material genético (Evangelou, 2002; Mukherjee *et al.*, 2004). Asimismo, la actina es especialmente sensible al estrés oxidativo, ya que en

su extremo C-terminal también existe una cisteína, que al oxidarse impide la unión de proteínas necesarias para el proceso de polimerización (Dalle-Donne *et al.*, 2001).

El estrés oxidativo es característica de la gran mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, como es el caso de la EA (Chen *et al.*, 2012). En un estudio reciente (Dorado-Martínez *et al.*, 2021) se reportó muerte celular parecida a la observada en la EA, con la característica forma de “flama”, además de presencia de marañas neurofibrilares y pérdida de ED en el hipocampo CA1 de ratas expuestas a inhalación de V₂O₅. Incluso ha habido estudios en humanos con EA que correlacionan la presencia de marañas neurofibrilares con un menor número de ED en neuronas de hipocampo CA1, comparadas con células del grupo control (Merino-Serrais *et al.*, 2013; Mijalkov *et al.*, 2021).

Es así como el estudio de los efectos de la inhalación de V₂O₅ se vuelve relevante para que en un futuro exista la posibilidad de desarrollar un nuevo modelo de la EA, por lo que el presente trabajo puede funcionar para ampliar el conocimiento sobre estos efectos, como el deterioro de la memoria espacial y la disminución de ED en la corteza frontal y subiculum. Asimismo, se recomienda buscar la presencia de marañas neurofibrilares y placas Aβ en dichas zonas cerebrales para seguir estudiando a este compuesto como posible modelo de EA.

Conclusiones

La inhalación de V₂O₅ provoca alteración en el desempeño de la prueba de laberinto en T, que evalúa la memoria espacial, así como disminución de espinas dendríticas tanto en la corteza frontal como en el subiculum.

Referencias

- Altamirano-Lozano, M., Alvarez-Barrera, L., Basurto-Alcántara, F., Valverde, M., y Rojas, E. (1996). Reprotoxic and genotoxic studies of vanadium pentoxide in male mice. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 16(1), 7–17.
- Anke, M. (2004). Vanadium - An element both essential and toxic to plants, animals and humans? *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 70: 961-999.

Antipov, A.N. (2013). Vanadium in Live Organisms. En: Kretsinger, R.H., Uversky, V.N. y Permyakov, E.A., eds. *Encyclopedia of Metalloproteins*. Springer. E.U.A., New York, pp. 2297-2306.

Araujo, D. M., y Lapchak, P. A. (1994). Induction of immune system mediators in the hippocampal formation in Alzheimer's and Parkinson's diseases: selective effects on specific interleukins and interleukin receptors. *Neuroscience*, 61(4), 745–754.

Assem, F. L., y Levy, L. S. (2009). A review of current toxicological concerns on vanadium pentoxide and other vanadium compounds: gaps in knowledge and directions for future research. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, 12(4), 289–306.

Avila-Costa, M. R., Colín-Barenque, L., Zepeda-Rodríguez, A., Antuna, S. B., Saldivar O, L., Espejel-Maya, G., Mussali-Galante, P., del Carmen Avila-Casado, M., Reyes-Olivera, A., Anaya-Martinez, V., y Fortoul, T. I. (2005). Ependymal epithelium disruption after vanadium pentoxide inhalation. A mice experimental model. *Neuroscience Letters*, 381(1–2), 21–25.

Avila-Costa, M. R., Fortoul, T. I., Niño-Cabrera, G., Colín-Barenque, L., Bizarro-Nevarés, P., Gutiérrez-Valdez, A. L., Ordóñez-Librado, J. L., Rodríguez-Lara, V., Mussali-Galante, P., Díaz-Bech, P. y Anaya-Martínez, V. (2006). Hippocampal cell alterations induced by the inhalation of vanadium pentoxide (V₂O₅) promote memory deterioration. *NeuroToxicology*, 27, 1007–1012.

Avila-Costa, M. R., Montiel Flores, E., Colin-Barenque, L., Ordoñez, J. L., Gutiérrez, A. L., Niño-Cabrera, H. G., Mussali-Galante, P., y Fortoul, T. I. (2004). Nigrostriatal modifications after vanadium inhalation: an immunocytochemical and cytological approach. *Neurochemical Research*, 29(7), 1365–1369.

Barceloux, D. G. (1999). Vanadium. *Clinical Toxicology*, 37(2), 265-278.

Basu, S., y Lamprecht, R. (2018). The role of actin cytoskeleton in dendritic spines in the maintenance of long-term memory. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11.

Bittner, T., Burgold, S., Dorostkar, M. M., Fuhrmann, M., Wegenast-Braun, B. M., Schmidt, B., Kretschmar, H., y Herms, J. (2012). Amyloid plaque formation precedes dendritic spine loss. *Acta Neuropathologica*, 124(6), 797–807.

Bobinski, M., Wegiel, J., Wisniewski, H.M., Tarnawski, M., Bobinski, M. Reisberg, B., De Leon, M.J. y Miller, D.C. (1996). Neurofibrillary pathology--correlation with hippocampal formation atrophy in Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 17(6), 909-919.

Broersen, L.M. (2000). Attentional processes and learning and memory in rats: the prefrontal cortex and hippocampus compared. *Progress in Brain Research*, 126, 79–94.

Bonilla-Quintana, M. y Wörgötter, F. (2021). Exploring new roles for actin upon LTP induction in dendritic spines. *Scientific Reports*, 11, 7072.

Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., y Bohl, J. (1996). Functional anatomy of human hippocampal formation and related structures. *Journal of Child Neurology*, 11(4), 265–275.

Brass, M., y von Cramon, D. Y. (2002). The role of the frontal cortex in task preparation. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 12(9), 908–914.

Butler, A., y J. Carrano, C. (1991). Coordination chemistry of vanadium in biological systems. *Coordination Chemistry Reviews*, 109(1), 61-105.

Byrne, A.R., y Kosta, L. (1978). Vanadium in foods and in human body fluids and tissues. *The Science of the Total Environment*, 10(1), 17–30.

Cajanus, A., Solje, E., Koikkalainen, J., Lötjönen, J., Suhonen, N.-M., Hallikainen, I., Vanninen, R., Hartikainen, P., de Marco, M., Venneri, A., Soininen, H., Remes, A. M., y Hall, A. (2019). The association between distinct frontal brain volumes and behavioral symptoms in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and frontotemporal dementia. *Frontiers in Neurology*, 10, 1059.

Capella, L. S., Gefé, M. R., Silva, E. F., Affonso-Mitidieri, O., Lopes, A. G., Rumjanek, V. M., y Capella, M. A. M. (2002). Mechanisms of vanadate-induced cellular toxicity: role of cellular glutathione and NADPH. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 406(1), 65–72.

Carrillo-Mora, P., Giordano, M., y Santamaría, A. (2009). Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behavioural Brain Research*, 203(2), 151–164.

Catani, M. (2019). The anatomy of the human frontal lobe. *Handbook of Clinical Neurology*, 163, 95–122.

Chen, X., Guo, C., y Kong, J. (2012). Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, 7(5), 376–385.

Chidambaram, S. B., Rathipriya, A. G., Bolla, S. R., Bhat, A., Ray, B., Mahalakshmi, A. M., Manivasagam, T., Thenmozhi, A.J., Essa, M. M., Guillemin, G. J., Chandra, R., y Sakharkar, M. K. (2019). Dendritic spines: Revisiting the physiological role. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 92, 161–193.

Colín-Barenque, L., Pedraza-Chaverri, J., Medina-Campos, O., Jimenez-Martínez, R., Bizarro-Nevarés, P., González-Villalva, A., Rojas-Lemus, M., y Fortoul, T. I. (2015). Functional and morphological olfactory bulb modifications in mice after vanadium inhalation. *Toxicologic Pathology*, 43(2), 282–291.

Contreras-Cadena, D.A., Gómez-Pech, C., Rangel-García, M., Ruiz-Hernández, A., Martínez-Bulit, P., y Barba-Behrens, N. (2014). La importancia del vanadio en los seres vivos. *Educación química*, 25, 245-253.

Cooper, R.G. (2007). Vanadium pentoxide inhalation. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 11(3), 97-102.

Costigan, M, Cary, R., Dobson, S. y World Health Organization & International Programme on Chemical Safety. (2001). Vanadium pentoxide and other inorganic vanadium compounds. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42365>

Cuesta, S., Francés, D., y García, G. B. (2011). ROS formation and antioxidant status in brain areas of rats exposed to sodium metavanadate. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(2), 297-302.

Dalle-Donne, I., Rossi, R., Milzani, A., Di Simplicio, P., y Colombo, R. (2001). The actin cytoskeleton response to oxidants: from small heat shock protein phosphorylation to changes in the redox state of actin itself. *Free Radical Biology & Medicine*, 31(12), 1624–1632.

Davis, K.E., Burnett, K., y Gigg, J. (2017). Water and T-maze protocols are equally efficient methods to assess spatial memory in 3xTg Alzheimer's disease mice. *Behavioural Brain Research*, 331, 54–66.

Deacon, R.M.J. y Rawlins, J.N.P. (2006). T-Maze Alternation in the Rodent. *Nature Protocols*, 1(1), 7-12.

De Bruin, J.P.C., Swinkels, W.A.M., y de Brabander, J.M. (1997). Response learning of rats in a Morris water maze: Involvement of the medial prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 85(1), 47–55.

De Leon, M. J., George, A. E., Golomb, J., Tarshish, C., Convit, A., Kluger, A., De Santi, S., McRae, T., Ferris, S. H., Reisberg, B., Ince, C., Rusinek, H., Bobinski, M., Quinn, B., Miller, D. C., y Wisniewski, H. M. (1997). Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 18(1), 1–11.

Domingo, J. L. (1996). Vanadium: a review of the reproductive and developmental toxicity. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 10(3), 175–182.

Dorado-Martínez, C., Montiel-Flores, E., Mejía-García, O. A., Ordoñez-Librado, J. L., Gutierrez-Valdez, A. L., Espinosa-Villanueva, J., Reynoso-Erazo, L., Tron-Alvarez, R., Rodríguez-Lara, V., y Avila-Costa, M. R. (2021). Alzheimer-like cell alterations after vanadium pentoxide inhalation. En: Sabuncuoglu S., ed. *Neurotoxicity - New Advances*. IntechOpen.

Dorostkar, M. M., Zou, C., Blazquez-Llorca, L., y Herms, J. (2015). Analyzing dendritic spine pathology in Alzheimer's disease: problems and opportunities. *Acta Neuropathologica*, 130(1), 1–19.

Duvernoy, H.M. (1998). *The Human Hippocampus, Functional Anatomy, Vascularization, and Serial Sections with MRI*. 2nd ed. Berlin: Springer.

Ehrlich, V. A., Nersesyan, A. K., Atefie, K., Hoelzl, C., Ferk, F., Bichler, J., Valic, E., Schaffer, A., Schulte-Hermann, R., Fenech, M., Wagner, K.-H., y Knasmüller, S. (2008). Inhalative exposure to vanadium pentoxide causes DNA damage in workers: results of a multiple end point study. *Environmental Health Perspectives*, 116(12), 1689-1693.

Evangelou, A.M. (2002). Vanadium in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 42(3), 249–265.

Ferrer, I. (1999). Neurons and their dendrites in frontotemporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10 Suppl 1(Suppl. 1), 55–60.

Fiala, J. C., Spacek, J., y Harris, K.M. (2002). Dendritic spine pathology: cause or consequence of neurological disorders? *Brain Research. Brain Research Reviews*, 39(1), 29–54.

Flores-Martínez, E., y Peña-Ortega, F. (2017). Amyloid β peptide-induced changes in prefrontal cortex activity and its response to hippocampal input. *International Journal of Peptides*, 2017, 7386809.

Fodero-Tavoletti, M.T., Hardy, M.P., Cornell, B., Katsis, F., Sadek, C.M., Mitchell, C. A., Kemp, B.E., y Tiganis, T. (2005). Protein tyrosine phosphatase hPTPN20a is targeted to sites of actin polymerization. *The Biochemical Journal*, 389(Pt 2), 343–354.

Folarin, O. R., Snyder, A. M., Peters, D. G., Olopade, F., Connor, J. R., y Olopade, J. O. (2017). Brain metal distribution and neuro-inflammatory profiles after chronic vanadium administration and withdrawal in mice. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11, 58.

Fortoul, T.I., Quan-Torres, A., Sánchez, I., López, I.E., Bizarro, P., Mendoza, M.L., Osorio, L.S., Espejel-Maya, G., Avila-Casado, M. del C., Avila-Costa, M.R., Colin-Barenque, L., Villanueva, D.N., y Olaiz-Fernandez, G. (2002). Vanadium in ambient air: concentrations in lung tissue from autopsies of Mexico City residents in the 1960s and 1990s. *Archives of Environmental Health*, 57(5), 446–449.

Fortoul, T. I., Rodriguez-Lara, V., González-Villalva, A., Rojas-Lemus, M., Cano-Gutiérrez, G., Ustarroz-Cano, M., Colín-Barenque, L., Bizarro-Neves, P., García-Pealez, I., Montaña, L. F., Jimenez-Martinez, R. S., Lopez-Valdez, N., Ruiz-Guerrero, M. L., Meléndez-García, N. A., García-Ibarra, F. A., Martínez-Baez, V., Alfaro, D. Z., Muñiz-Rivera-Cambas, A., López-Zepeda, L. S., Quezada-Maldonado, E. M. y Cervantes-Yépez, S. (2014a). Inhalation of vanadium pentoxide and its toxic effects in a mouse model. *Inorganica Chimica Acta*, 420, 8–15.

Fortoul, T. I., Rojas-Lemus, M., Rodriguez-Lara, V., Gonzalez-Villalva, A., Ustarroz-Cano, M., Cano-Gutierrez, G., Gonzalez-Rendon, S. E., Montaña, L. F., y Altamirano-Lozano, M. (2014b). Overview of environmental and occupational vanadium exposure and associated health outcomes: an article based on a presentation at the 8th International Symposium on Vanadium Chemistry, Biological Chemistry, and Toxicology, Washington DC, August 15-18, 2012. *Journal of Immunotoxicology*, 11(1), 13-18.

Gao, F., Olayiwola, A. U., Liu, B., Wang, S., Du, H., Li, J., Wang, X., Chen, D., y Zhang, Y. (2021). Review of vanadium production part I: Primary resources. *Mineral Processing and Extractive Metallurgy Review*, 43(4), 466-488.

Glausier, J. R., y Lewis, D. A. (2013). Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience*, 251, 90–107.

Grady, C. L., Furey, M. L., Pietrini, P., Horwitz, B., y Rapoport, S. I. (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 124(Pt 4), 739–756.

Granon, S., y Poucet, B. (2000). Involvement of the rat prefrontal cortex in cognitive functions: A central role for the prelimbic area. *Psychobiology (Austin, Tex.)*, 28(2), 229–237.

Grech, A.M., Nakamura, J.P., y Hill, R.A. (2018). The importance of distinguishing allocentric and egocentric search strategies in rodent hippocampal-dependent spatial memory paradigms: Getting more out of your data. En Stuchlik, A. ed. *The Hippocampus - Plasticity and Functions*. InTech, pp. 105-126.

Gummow, B. (2011). Vanadium: environmental pollution and health effects. En: Nriagu, Jerome O., ed. *Encyclopedia of Environmental Health*. Elsevier, Amsterdam, Países Bajos, pp. 628-636.

Gustafsson, J. P. (2019). Vanadium geochemistry in the biogeosphere –speciation, solid-solution interactions, and ecotoxicity. *Applied Geochemistry*, 102, 1-25.

Hanus-Fajerska, E., Wiszniewska, A., y Kamińska, I. (2021). A dual role of vanadium in environmental systems-beneficial and detrimental effects on terrestrial plants and humans. *Plants*, 10(6), 1110.

Harris, K. M. (1999). Structure, development, and plasticity of dendritic spines. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(3), 343–348.

Hering, H., y Sheng, M. (2001). Dendritic spines: structure, dynamics and regulation. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(12), 880–888.

Herman, J. P., y Mueller, N. K. (2006). Role of the ventral subiculum in stress integration. *Behavioural Brain Research*, 174(2), 215–224.

Hutsler, J. J., y Zhang, H. (2010). Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Research*, 1309, 83–94.

Huyer, G., Liu, S., Kelly, J., Moffat, J., Payette, P., Kennedy, B., Tsapralis, G., Gresser, M. J., y Ramachandran, C. (1997). Mechanism of inhibition of protein-tyrosine phosphatases by vanadate and pervanadate. *The Journal of Biological Chemistry*, 272(2), 843–851.

Insausti, R., y Amaral, D. G. (2004). Hippocampal Formation. En Paxinos G. y Mai J.K. (eds.), *The Human Nervous System*, Elsevier, pp. 871–914.

Kelley, K. D., Scott, C. T., Polyak, D. E. y Kimball, B. E. (2017). Vanadium. En: Schulz, K.J., DeYoung, Jr., J.H., Seal II, R.R. y Bradley, D.C., eds. *Critical Mineral Resources of the United States—Economic and Environmental Geology and Prospects for Future Supply.*, E.U.A., Virginia, pp. U1-U36.

Kirkwood, C.M., Ciuchta, J., Ikonovic, M.D., Fish, K.N., Abrahamson, E.E., Murray, P.S., Klunk, W.E. y Sweet, R.A. (2013). Dendritic Spine Density, Morphology, and Fibrillar Actin Content Surrounding Amyloid- β Plaques in a Mouse Model of Amyloid- β Deposition. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 72(8), 791-800.

Korbecki, J., Baranowska-Bosiacka, I., Gutowska, I., y Chlubek, D. (2012). Biochemical and medical importance of vanadium compounds. *Acta Biochimica Polonica*, 59(2), 195-200.

Korbecki, J., Baranowska-Bosiacka, I., Gutowska, I., y Chlubek, D. (2015). Vanadium compounds as pro-inflammatory agents: Effects on cyclooxygenases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(6), 12648–12668.

Lai, K.-O., e Ip, N. Y. (2013). Structural plasticity of dendritic spines: the underlying mechanisms and its dysregulation in brain disorders. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1832(12), 2257–2263.

Ledergerber, D., y Moser, E.I. (2017). Memory retrieval: Taking the route via subiculum. *Current Biology: CB*, 27(22), R1225–R1227.

Lees, R.E. (1980). Changes in lung function after exposure to vanadium compounds in fuel oil ash. *British Journal of Industrial Medicine*, 37(3), 253–256.

Lee, S., Zhang, H. y Webb, D. J. (2015). Dendritic spine morphology and dynamics in health and disease. *Cell Health and Cytoskeleton*, 121.

Lescaudron, L., Jaffard, R., y Verna, A. (1989). Modifications in number and morphology of dendritic spines resulting from chronic ethanol consumption and withdrawal: a Golgi study in the mouse anterior and posterior hippocampus. *Experimental Neurology*, 106(2), 156–163.

Li, H., Zhou, D., Zhang, Q., Feng, C., Zheng, W., He, K., y Lan, Y. (2013). Vanadium exposure-induced neurobehavioral alterations among Chinese workers. *Neurotoxicology*, 36, 49–54.

Low, A., Foo, H., Yong, T. T., Tan, L. C. S., y Kandiah, N. (2019). Hippocampal subfield atrophy of CA1 and subicular structures predict progression to dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 90(6), 681–687.

Mahmmoud, R. R., Sase, S., Aher, Y. D., Sase, A., Gröger, M., Mokhtar, M., Höger, H., y Lubec, G. (2015). Spatial and working memory is linked to spine density and mushroom spines. *PLoS One*, 10(10), e0139739.

Mailhes, J.B., Hilliard, C., Fuseler, J.W., y London, S.N. (2003). Vanadate, an inhibitor of tyrosine phosphatases, induced premature anaphase in oocytes and aneuploidy and polyploidy in mouse bone marrow cells. *Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 538(1–2), 101–107.

Manczak, M., Kandimalla, R., Yin, X., y Reddy, P. H. (2018). Hippocampal mutant APP and amyloid beta-induced cognitive decline, dendritic spine loss, defective autophagy,

mitophagy and mitochondrial abnormalities in a mouse model of Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, 27(8), 1332–1342.

Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G. C. R., y Kasai, H. (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature*, 429(6993), 761–766.

Merino-Serrais, P., Benavides-Piccione, R., Blazquez-Llorca, L., Kastanauskaite, A., Rábano, A., Avila, J., y DeFelipe, J. (2013). The influence of phospho- τ on dendritic spines of cortical pyramidal neurons in patients with Alzheimer's disease. *Brain*, 136(Pt 6), 1913-28.

Mesulam, M.M. (1986). Frontal cortex and behavior. *Annals of Neurology*, 19(4), 320–325.

Mijalkov, M., Volpe, G., Fernaud-Espinosa, I., DeFelipe, J., Pereira, J. B., y Merino-Serrais, P. (2021). Dendritic spines are lost in clusters in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 11(1), 12350.

Montiel-Flores, E., Mejía-García, O. A., Ordoñez-Librado, J. L., Gutierrez-Valdez, A. L., Espinosa-Villanueva, J., Dorado-Martínez, C., Reynoso-Erazo, L., Tron-Alvarez, R., Rodríguez-Lara, V., y Avila-Costa, M. R. (2021). Alzheimer-like cell death after vanadium pentoxide inhalation. *Heliyon*, 7(8), e07856.

Moser, M.B., Trommald, M. y Andersen, P. (1994). An increase in dendritic spine density on hippocampal CA1 pyramidal cells following spatial learning in adult rats suggests the formation of new synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(26), 12673-5.

Moskalyk, R.R., y Alfantazi, A.M. (2003). Processing of vanadium: a review. *Minerales Engineering*, 16(9), 793-805.

Moyer, C. E., Shelton, M. A., y Sweet, R. A. (2015). Dendritic spine alterations in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 601, 46–53.

Mukherjee, B., Patra, B., Mahapatra, S., Banerjee, P., Tiwari, A., y Chatterjee, M. (2004). Vanadium--an element of atypical biological significance. *Toxicology Letters*, 150(2), 135-143.

Mussali-Galante, P., Rodríguez-Lara, V., Hernández-Tellez, B., Avila-Costa, M. R., Colín-Barenque, L., Bizarro-Nevarez, P., Martínez-Levy, G., Rojas-Lemus, M., Piñón-Zarate, G., Saldivar-Osorio, L., Diaz-Beck, P., Herrera-Enríquez, M. A., Tovar-Sánchez, E., y Fortoul, T. I. (2005). Inhaled vanadium pentoxide decrease gamma-tubulin of mouse testes at different exposure times. *Toxicology and Industrial Health*, 21(9), 215–222.

Nauta, W. J. (1972). Neural associations of the frontal cortex. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 32(2), 125–140.

Nechay, B. (1984). Mechanisms of action of vanadium. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 24(1), 501-524.

Ngwa, H. A., Ay, M., Jin, H., Anantharam, V., Kanthasamy, A., y Kanthasamy, A. G. (2017). Neurotoxicity of vanadium. *Advances in Neurobiology*, 18, 287–301.

Ngwa, H. A., Kanthasamy, A., Anantharam, V., Song, C., Witte, T., Houk, R., y Kanthasamy, A. G. (2009). Vanadium induces dopaminergic neurotoxicity via protein kinase Cdelta dependent oxidative signaling mechanisms: relevance to etiopathogenesis of Parkinson's disease. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 240(2), 273–285.

Ngwa, H. A., Kanthasamy, A., Jin, H., Anantharam, V., y Kanthasamy, A. G. (2014). Vanadium exposure induces olfactory dysfunction in an animal model of metal neurotoxicity. *Neurotoxicology*, 43, 73–81.

Nimchinsky, E. A., Sabatini, B. L., y Svoboda, K. (2002). Structure and function of dendritic spines. *Annual Review of Physiology*, 64(1), 313–353.

Nishijima, H., Ueno, T., Funamizu, Y., Ueno, S., y Tomiyama, M. (2018). Levodopa treatment and dendritic spine pathology: Dyskinesia and Dendritic Spine Pathology. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 33(6), 877–888.

Olaolorun, F.A., Olopade, F.E., Usende, I.L., Lijoka, A.D., Ladagu, A.D., y Olopade, J.O. (2021). Neurotoxicity of vanadium. En: Aschner M., Costa L.G., eds. *Neurotoxicity of Metals: Old Issues and New Developments*. Elsevier, pp. 299-327.

Olney, N. T., Spina, S., y Miller, B. L. (2017). Frontotemporal dementia. *Neurologic Clinics*, 35(2), 339–374.

O'Mara, S. (2005). The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *Journal of Anatomy*, 207(3), 271–282.

O'Mara, S. M., Commins, S., Anderson, M., y Gigg, J. (2001). The subiculum: a review of form, physiology and function. *Progress in Neurobiology*, 64(2), 129–155.

O'Mara, Shane M., Sanchez-Vives, M. V., Brotons-Mas, J. R., y O'Hare, E. (2009). Roles for the subiculum in spatial information processing, memory, motivation and the temporal control of behaviour. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(5), 782–790.

Pchitskaya, E., y Bezprozvanny, I. (2020). Dendritic spines shape analysis-classification or clusterization? Perspective. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 12, 31.

Penzes, P., Cahill, M. E., Jones, K. A., VanLeeuwen, J.-E., y Woolfrey, K. M. (2011). Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 14(3), 285–293.

Pereira, J. B., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., Ramírez-Ruiz, B., Martí, M.-J., y Tolosa, E. (2013). Regional vulnerability of hippocampal subfields and memory deficits in Parkinson's disease: Hippocampal Subfields in PD. *Hippocampus*, 23(8), 720–728.

Pierce, L. M., Alessandrini, F., Godleski, J. J., y Paulauskis, J. D. (1996). Vanadium-induced chemokine mRNA expression and pulmonary inflammation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 138(1), 1–11.

Potvin, O., Doré, F. Y., y Goulet, S. (2009). Lesions of the dorsal subiculum and the dorsal hippocampus impaired pattern separation in a task using distinct and overlapping visual stimuli. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91(3), 287–297.

Ramón y Cajal, S. (1888). Estructura de los centros nerviosos de las aves. *Revista trimestral de histología normal y patológica*, 1(1).

Ramos, S., Moura, J.J.G., y Aureliano, M. (2012). A comparison between vanadyl, vanadate, and decavanadate effects in actin structure and function: Combination of several spectroscopic studies. *Spectroscopy An International Journal*, 27, 355–359.

Rehder, D. (2015). The role of vanadium in biology. *Metallomics*, 7(5), 730-742.

Rodríguez-Lara, V., Morales-Rivero, A., Rivera-Cambas, A. M., y Fortoul, T. I. (2013). Vanadium inhalation induces actin changes in mice testicular cells. *Toxicology and Industrial Health*, 32(2), 367–374.

Rojas-Lemus, M., López-Valdez, N., Bizarro-Nevarés, P., González-Villalva, A., Ustarroz-Cano, M., Zepeda-Rodríguez, A., Pasos-Nájera, F., García-Peláez, I., Rivera-Fernández, N., y Fortoul, T. I. (2021). Toxic effects of inhaled vanadium attached to particulate matter: A literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(16), 8457.

Romanovskaia, E., Romanovski, V., Kwapinski, W. y Kurilo, I. (2021). Selective recovery of vanadium pentoxide from spent catalysts of sulfuric acid production: Sustainable approach. *Hydrometallurgy*, 200, 105568.

Rondini, E. A., Walters, D. M., y Bauer, A. K. (2010). Vanadium pentoxide induces pulmonary inflammation and tumor promotion in a strain-dependent manner. *Particle and Fibre Toxicology*, 7(1), 9.

Rosoklija, G., Toomayan, G., Ellis, S. P., Keilp, J., Mann, J. J., Latov, N., Hays, A. P., y Dwork, A. J. (2000). Structural abnormalities of subicular dendrites in subjects with

schizophrenia and mood disorders: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, 57(4), 349–356.

Runge, K., Cardoso, C., y de Chevigny, A. (2020). Dendritic spine plasticity: Function and mechanisms. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 12, 36.

Schlesinger, W. H., Klein, E. M., y Vengosh, A. (2017). Global biogeochemical cycle of vanadium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(52), E11092-E11100.

Schroeder, H. A. (1970). A sensible look at air pollution by metals. *Archives of Environmental Health*, 21(6), 798-806.

Schultz, C., y Engelhardt, M. (2014). Anatomy of the hippocampal formation. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, 34, 6–17.

Ścibior, A., Pietrzyk, Ł., Plewa, Z., y Skiba, A. (2020). Vanadium: Risks and possible benefits in the light of a comprehensive overview of its pharmacotoxicological mechanisms and multi-applications with a summary of further research trends. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 61(126508), 126508.

Sharma, S., Rakoczy, S., y Brown-Borg, H. (2010). Assessment of spatial memory in mice. *Life Sciences*, 87(17–18), 521–536.

Sharp, P.E. (2006). Subicular place cells generate the same “map” for different environments: comparison with hippocampal cells. *Behavioural Brain Research*, 174(2), 206–214.

Shi, X., y Dalal, N. S. (1993). Vanadate-mediated hydroxyl radical generation from superoxide radical in the presence of NADH: Haber-Weiss vs Fenton mechanism. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 307(2), 336–341.

Silin, I., Hahn, K., Gürsel, D., Kremer, D., Gronen, L., Stopić, S., Friedrich, B., y Wotruba, H. (2020). Mineral processing and metallurgical treatment of lead vanadate ores. *Minerals (Basel, Switzerland)*, 10(2), 197.

Simić, G., Kostović, I., Winblad, B., y Bogdanović, N. (1997). Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. *The Journal of Comparative Neurology*, 379(4), 482–494.

Soazo, M., y Garcia, G. B. (2007). Vanadium exposure through lactation produces behavioral alterations and CNS myelin deficit in neonatal rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 29(4), 503–510.

Spires-Jones, T. L., Meyer-Luehmann, M., Osetek, J. D., Jones, P. B., Stern, E. A., Bacskai, B. J., y Hyman, B. T. (2007). Impaired spine stability underlies plaque-related spine loss in an Alzheimer's disease mouse model. *The American Journal of Pathology*, 171(4), 1304–1311.

Tamminga, C. A., y Buchsbaum, M. S. (2004). Frontal cortex function. *The American Journal of Psychiatry*, 161(12), 2178.

Tejero, I., Gonzalez-Lafont, A., Lluch, J. M., y Eriksson, L. A. (2007). Theoretical modeling of hydroxyl-radical-induced lipid peroxidation reactions. *The Journal of Physical Chemistry. B*, 111(20), 5684–5693.

Tomonari, S., y Kouji, H. (2020). Mechanism underlying hippocampal long-term potentiation and depression based on competition between endocytosis and exocytosis of AMPA receptors. *Scientific Reports*, 10(1), 14711.

Valverde, F. (1970). The Golgi Method. A Tool for Comparative Structural Analysis. En Nauta, W.J.H. y E. Ebbesson (eds.) *Contemporary Research Methods in Neuroanatomy*. New York: Springer, pp.12–28.

Van Hoesen, G. W., y Hyman, B. T. (1990). Hippocampal formation: anatomy and the patterns of pathology in Alzheimer's disease. *Progress in Brain Research*, 83, 445–457.

Villalba, R. M., y Smith, Y. (2010). Striatal spine plasticity in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroanatomy*, 4, 133.

Villalba, R. M., y Smith, Y. (2017). Loss and remodeling of striatal dendritic spines in Parkinson's disease: from homeostasis to maladaptive plasticity? *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria)*, 125(3), 431–447.

Waters, M. D. (1977). Toxicology of vanadium. En: Goyer R. A. , Mehlman M. A., eds. *Advances in modern toxicology*. Vol. 2. Wiley, New York, pp. 147-189.

Watt, J.A.J., Burke, I.T., Edwards, R.A., Malcolm, H.M., Mayes, W.M., Olszewska, J.P., Pan, G., Graham, M.C., Heal, K.V., Rose, N.L., Turner, S.D., y Spears, B.M. (2018). Vanadium: A re-emerging environmental hazard. *Environmental Science and Technology*, 52(21), 11973-11974.

Zenz, C., Bartlett, J. P., y Thiede, W. H. (1962). Acute vanadium pentoxide intoxication. *Archives of Environmental Health*, 5(6), 542-546.

Zenz, C., y Berg, B. A. (1967). Human responses to controlled vanadium pentoxide exposure. *Archives of Environmental Health*, 14(5), 709–712.

Zola-Morgan, S. M., y Squire, L. R. (1990). The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. *Science (New York, N.Y.)*, 250(4978), 288–290.

Zwolak, I. (2014). Vanadium carcinogenic, immunotoxic and neurotoxic effects: a review of in vitro studies. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 24(1), 1–12.