



# SEÑALIZACIÓN SEROTONINÉRGICA ASTROCITO-NEURONA Y SU DISFUNCIÓN EN EL TRASTORNO DEPRESIVO

PREMIO ALBERTO RÁBANO 2024

**Candela González Arias**

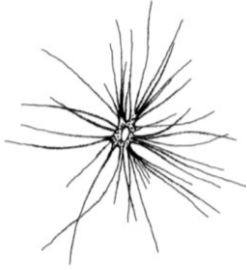
Directora: Dra. Gertrudis Perea

Laboratorio de Redes Neuro-Gliales

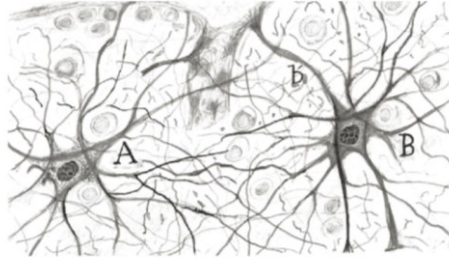




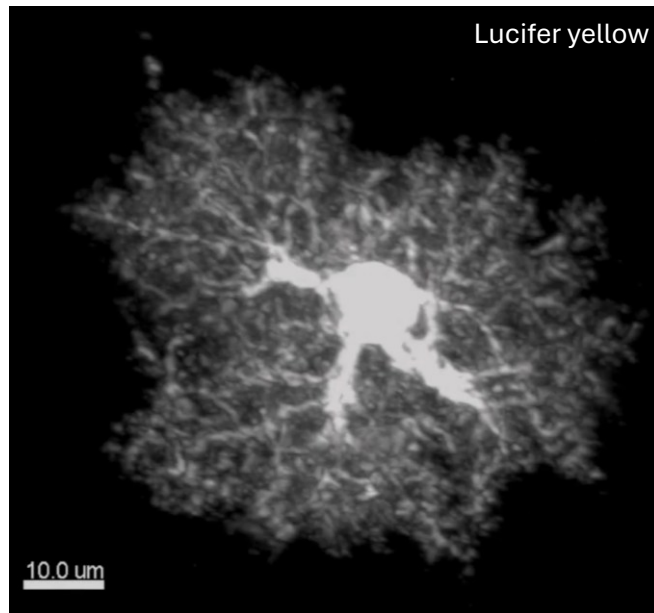
Otto Deiters. 1865



Camilo Golgi. 1871

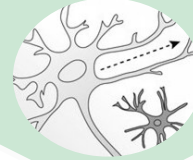


Santiago Ramón y Cajal. 1913

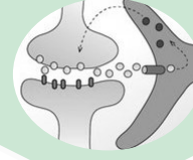


Chai et al., Neuron. 2017

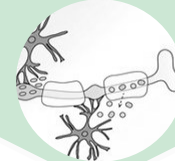
Desarrollo neuronal  
y sináptico



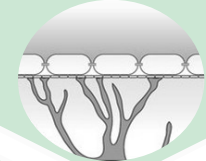
Soporte  
metabólico



Mantenimiento  
concentraciones de  
iones y NTs



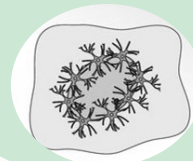
Mantenimiento de  
la barrera  
hematoencefálica

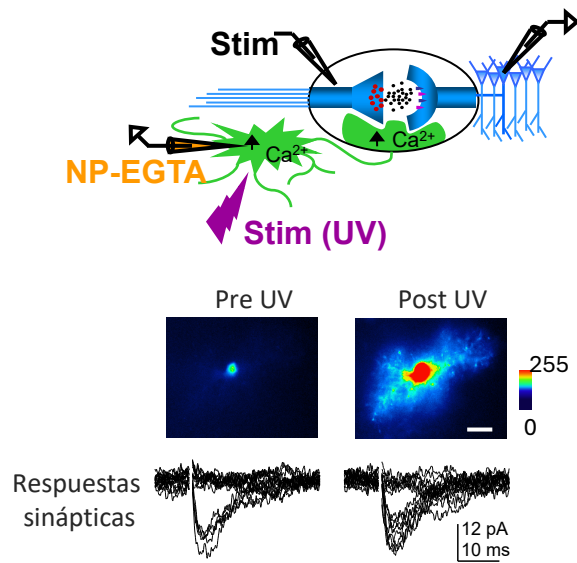
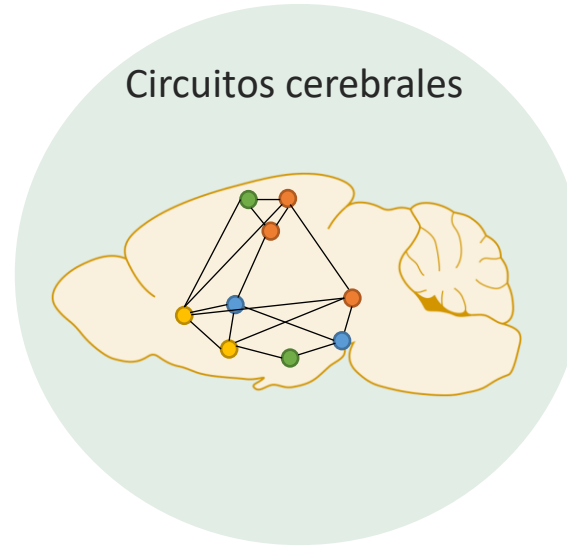
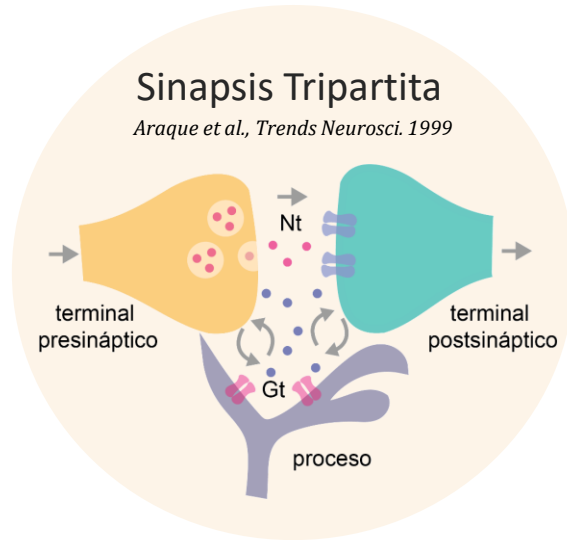


Regulación de  
la plasticidad  
neuronal

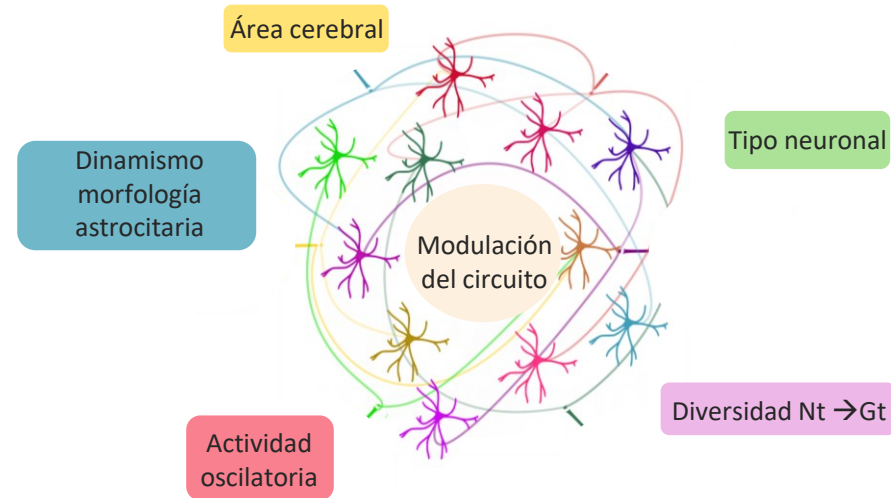


Reparación de  
daño

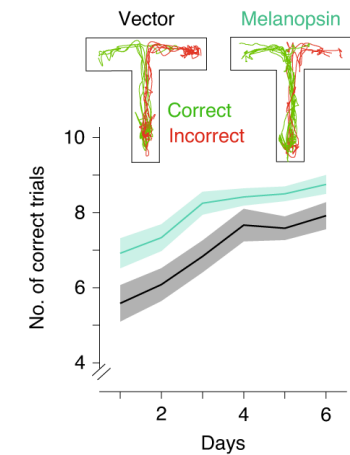




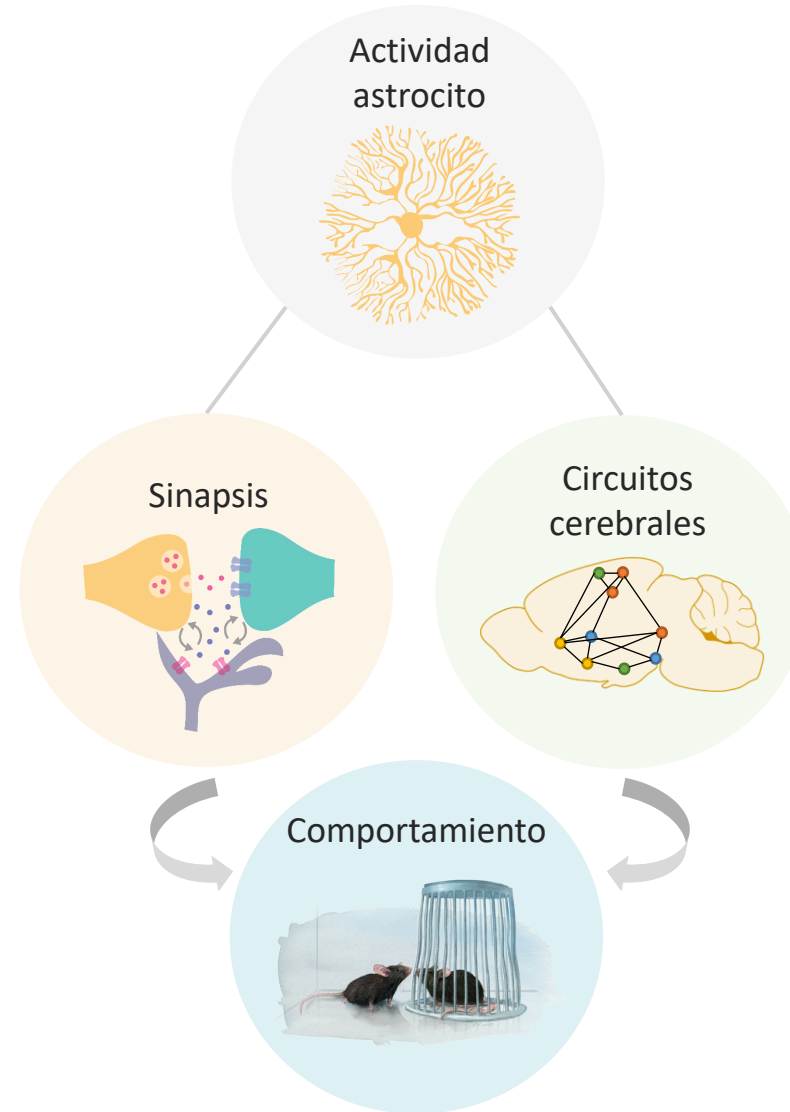
*Perea y Araque. Science. 2007*



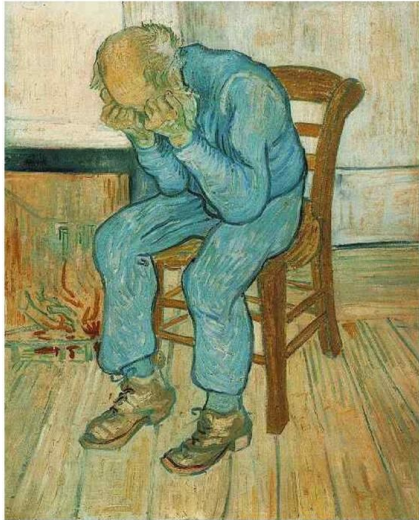
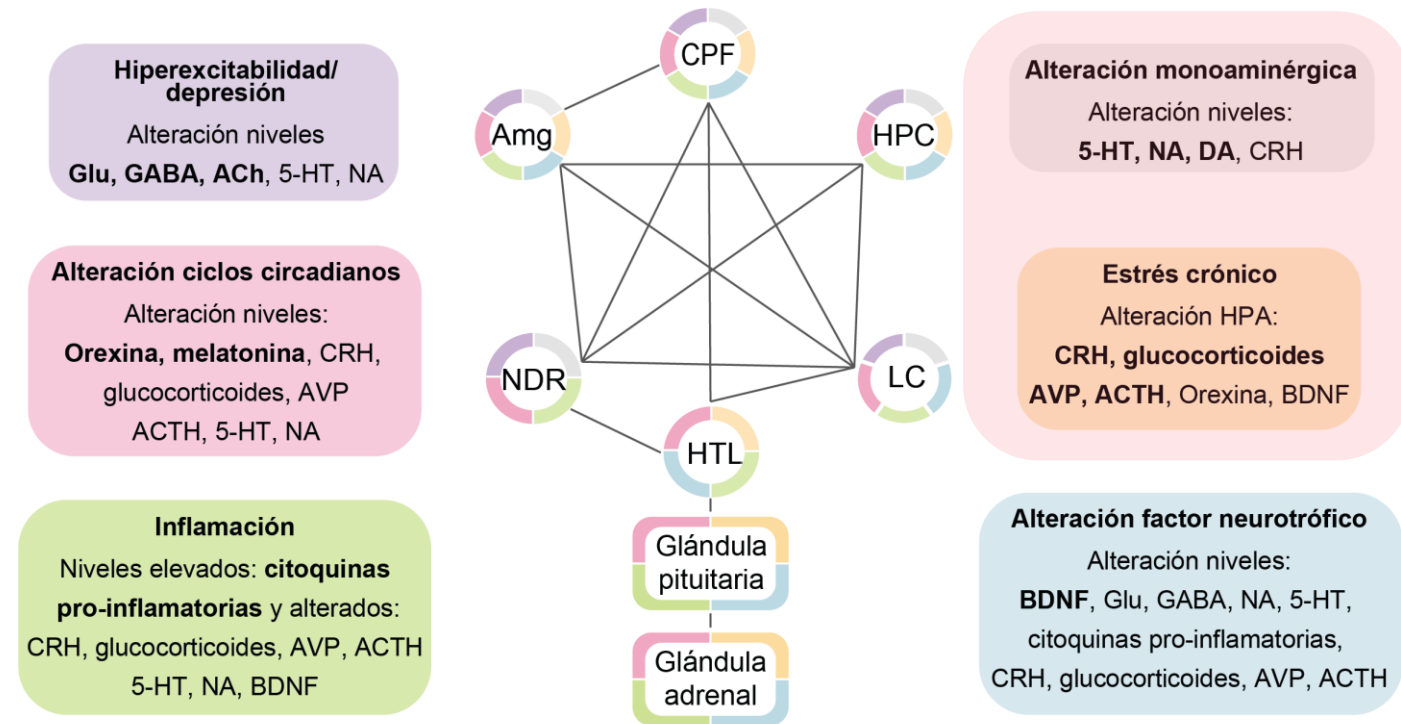
*Adaptado de Mederos et al., Front Synaptic Neurosci. 2018*



*Mederos et al., Nat Neurosci. 2021*





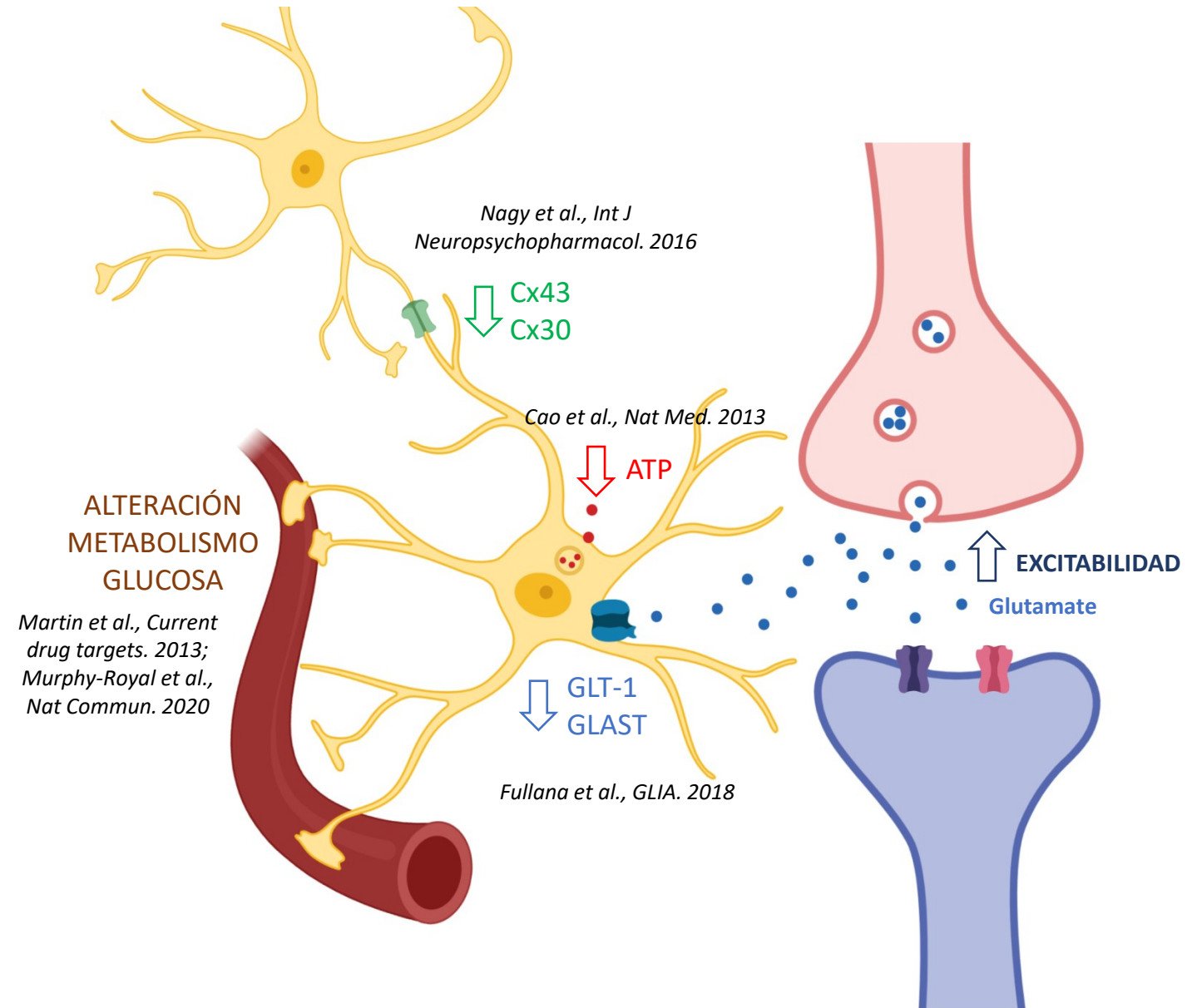
**Desorden psiquiátrico**Alteraciones cognitivas y  
psicosociales*Uekermann et al., J Int Neuropsychol Soc. 2008*Tauernder alter  
Mann V. Van Gogh>280 millones de  
personas*World Health Organization, 2023***Gran impacto humano y  
económico**Alta prevalencia  
(10-15% casos prevalece de por vida)*Kessler et al., JAMA. 2003***Acción lenta y eficacia  
limitada de los tratamientos  
antidepresivos***Trivedi et al., N Engl J Med. 2006***Principales hipótesis etiología del TD***Westfall et al., Front Immunol. 2021**Nemeroff, Mol Psychiatry. 1996**Pariente y Lightman, Trends Neurosci. 2008**Edgar y Mcclung, BioEssays. 2013.**Drevets et al., Brain Struct and Funct. 2008**Woolley y Shaw, Proc Natl Acad Sci. 1954**Filatova et al., Cells. 2021**Kojima et al., Cell Tissue Res. 2019*



-Reducción del **número y densidad** de astrocitos en CPF (reducción en la expresión GFAP)

-Alteración de la **función** de los astrocitos en estructuras frontolímbicas (Wang *et al.*, *GLIA*, 2017 )

- **Alteración de la homeostasis del glutamato**
- **Gliotransmisión anormal**
- **Disfunción conexiones tipo gap**
- **Alteración metabolismo de la glucosa**



Estudio de las propiedades de la **comunicación bidireccional** entre **neuronas y astrocitos** en la CPFm y su relación con el **sistema serotoninérgico** en condiciones fisiológicas y patológicas, como el **trastorno depresivo (TD)**.

1. Análisis morfológico de los astrocitos de CPFm en condiciones control y en el TD.
2. Caracterización de las propiedades de la señalización de  $\text{Ca}^{2+}$  en astrocitos de CPFm espontánea e inducida por 5-HT, en condiciones control y en el TD.
3. Análisis del impacto de la señalización serotoninérgica sobre la plasticidad sináptica excitadora en neuronas de la capa 2/3 de CPFm, en condiciones control y en el TD.
4. Evaluación de las consecuencias de la manipulación selectiva de astrocitos de CPFm en el comportamiento animal.



# MATERIALES Y MÉTODOS

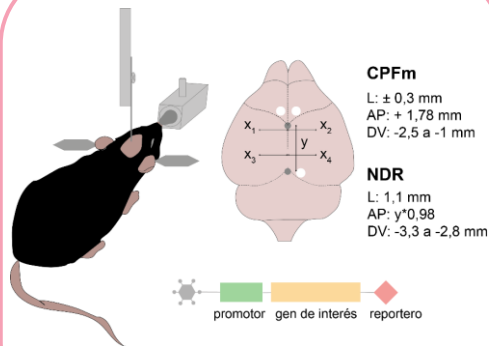
## Animales



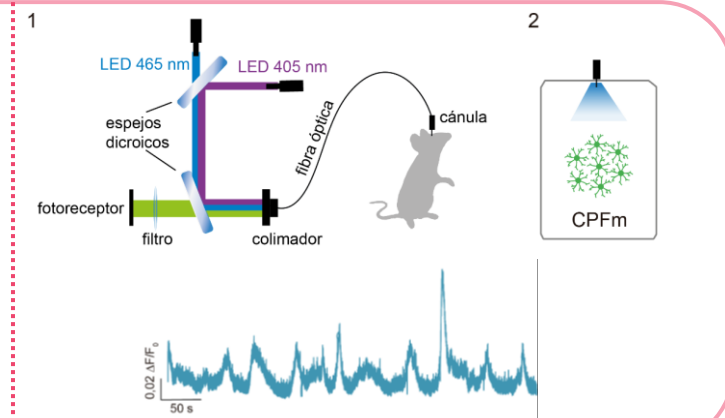
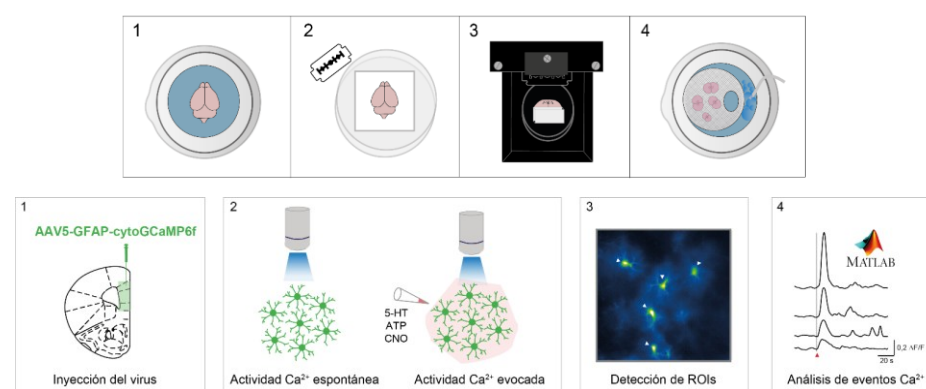
C57BL/6  
*Ip3r2<sup>-/-</sup>*  
*Aldh1/1-eGFP*  
*htr2a<sup>-/-</sup>*

1-5 meses

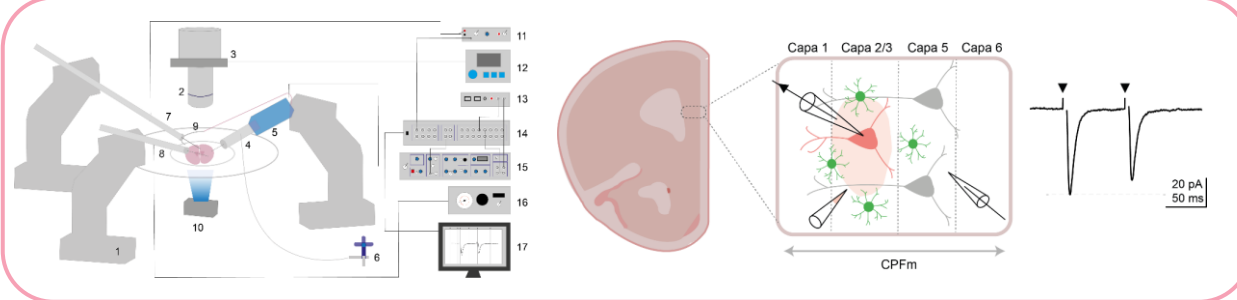
## Infecciones virales



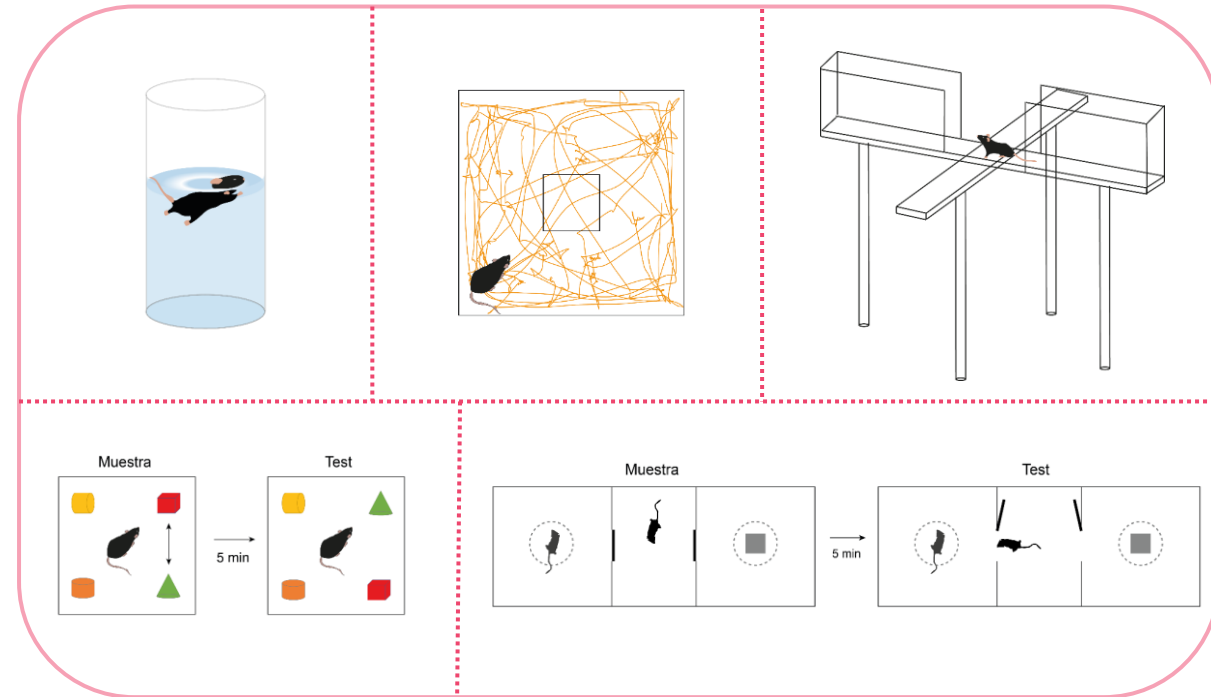
## Registros imagen de $\text{Ca}^{2+}$ *ex vivo* e *in vivo*



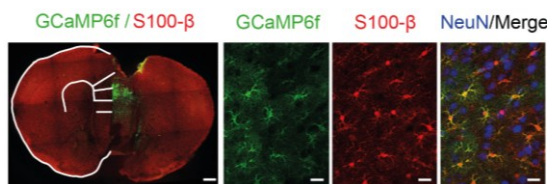
## Registros electrofisiológicos *ex vivo*



## Pruebas comportamentales



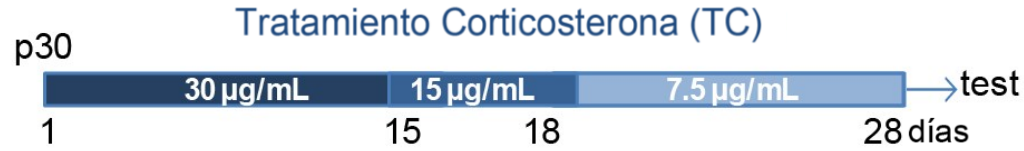
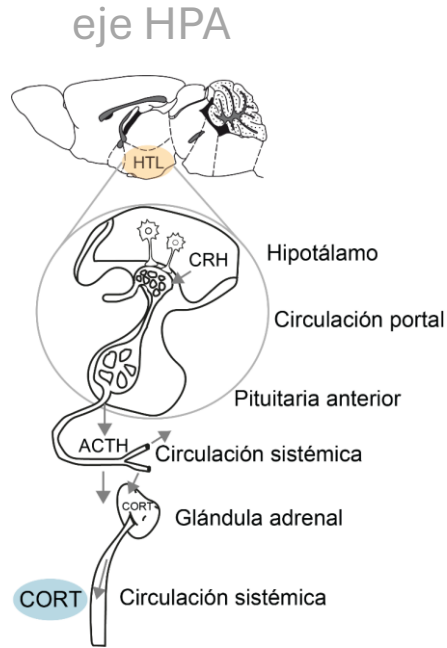
## Técnicas inmunohistológicas



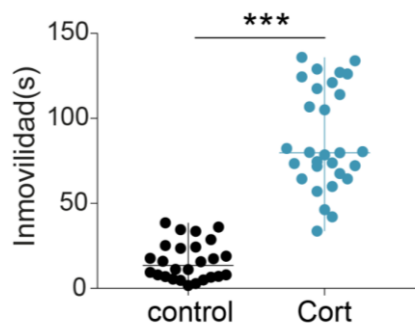
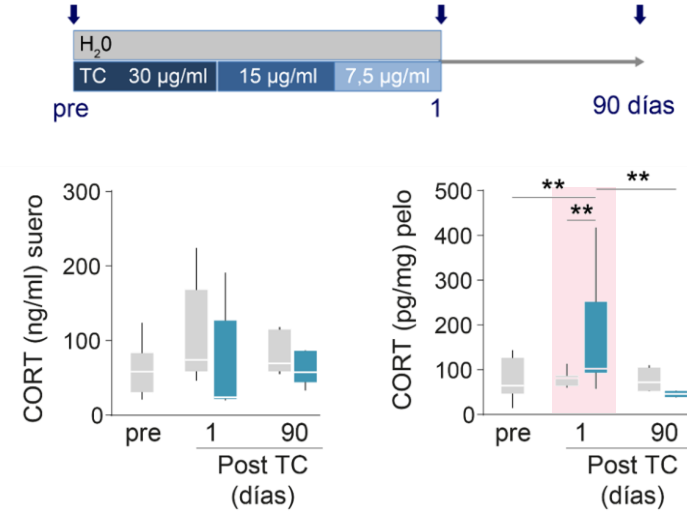
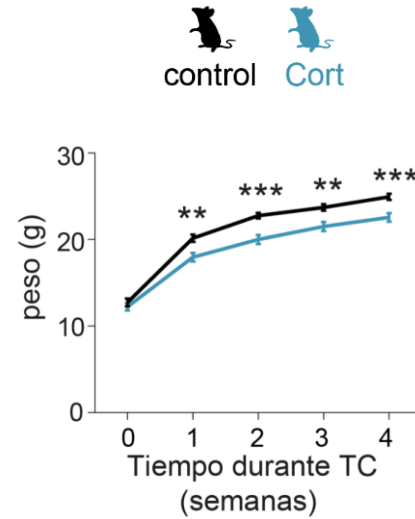
## Análisis de datos



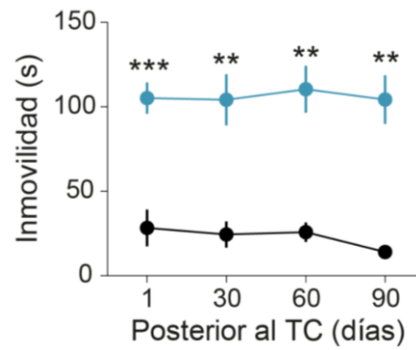
# MODELO MURINO DE TRASTORNO DEPRESIVO (TD)



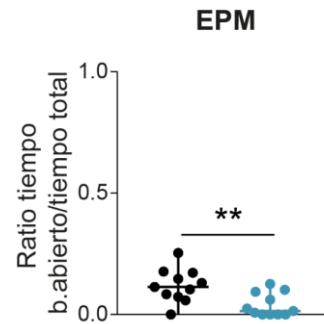
Gourley y Taylor, *Current Protocols Neuroscience*. 2009  
 Levinstein y Samuels, *Front Behav Neurosci*. 2014  
 Ferrés-Coy et al., *Mol Psychiatry*. 2015  
 Dieterich et al., *Transl Psychiatry*. 2019  
 Bertholomey et al., *Front Behav Neurosci* 2022



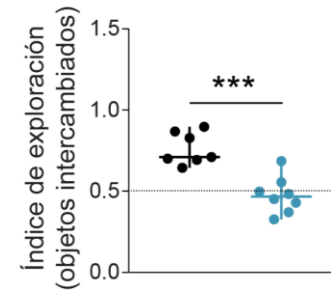
**Desesperanza**



**Ansiedad**

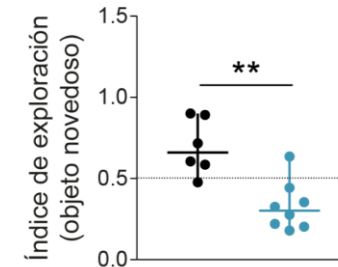


**OIP**

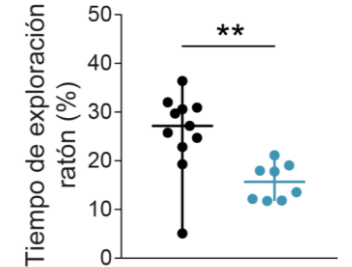


**Disfunción cognitiva**

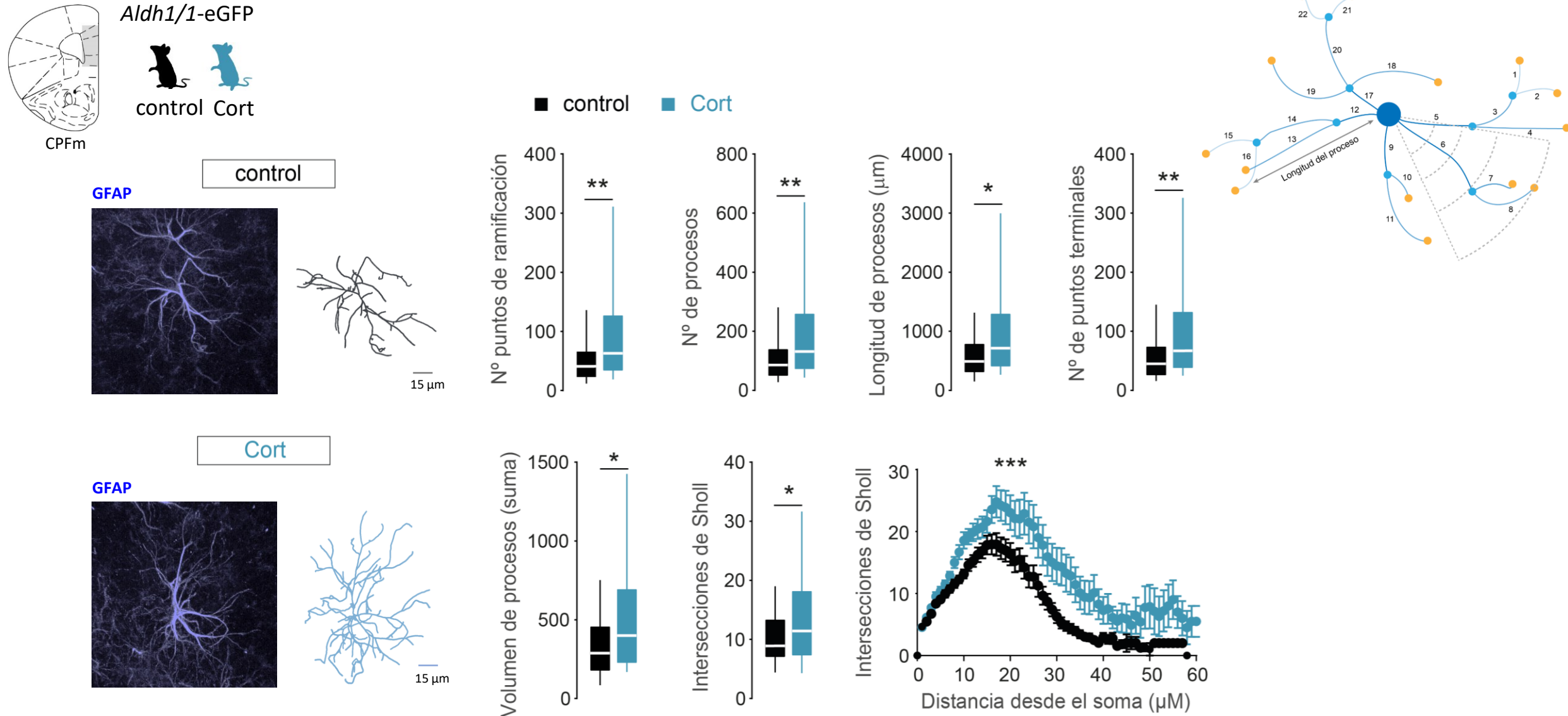
**NOR**



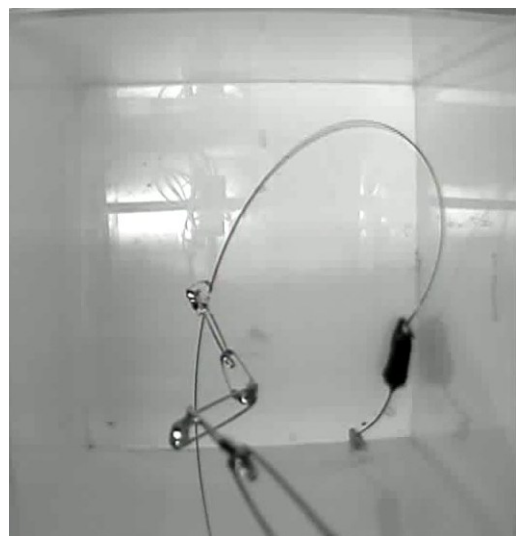
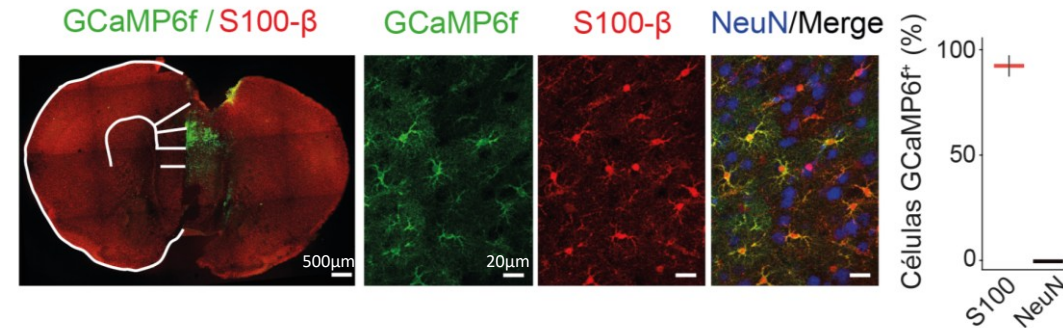
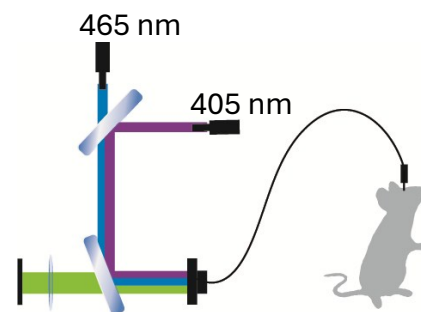
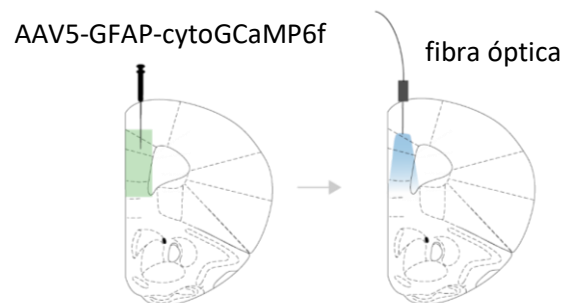
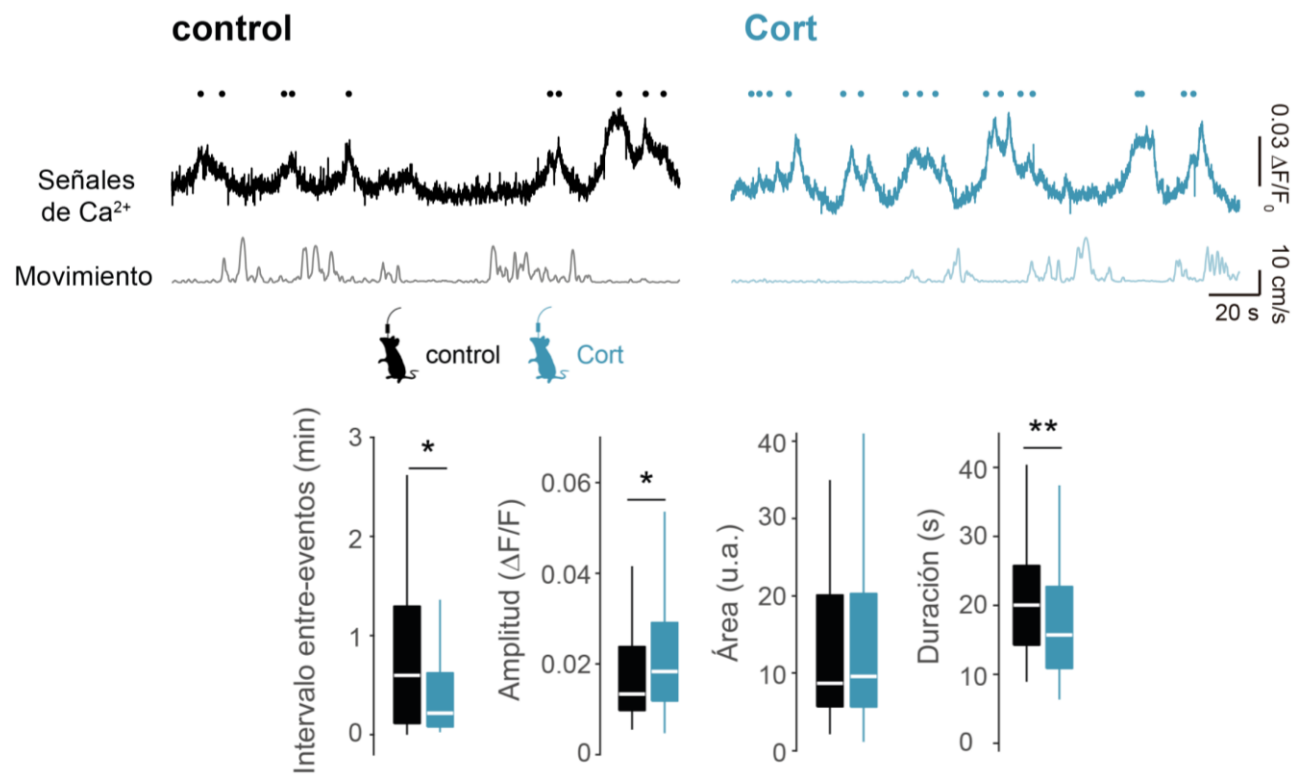
**SR**



**Pérdida interés social**

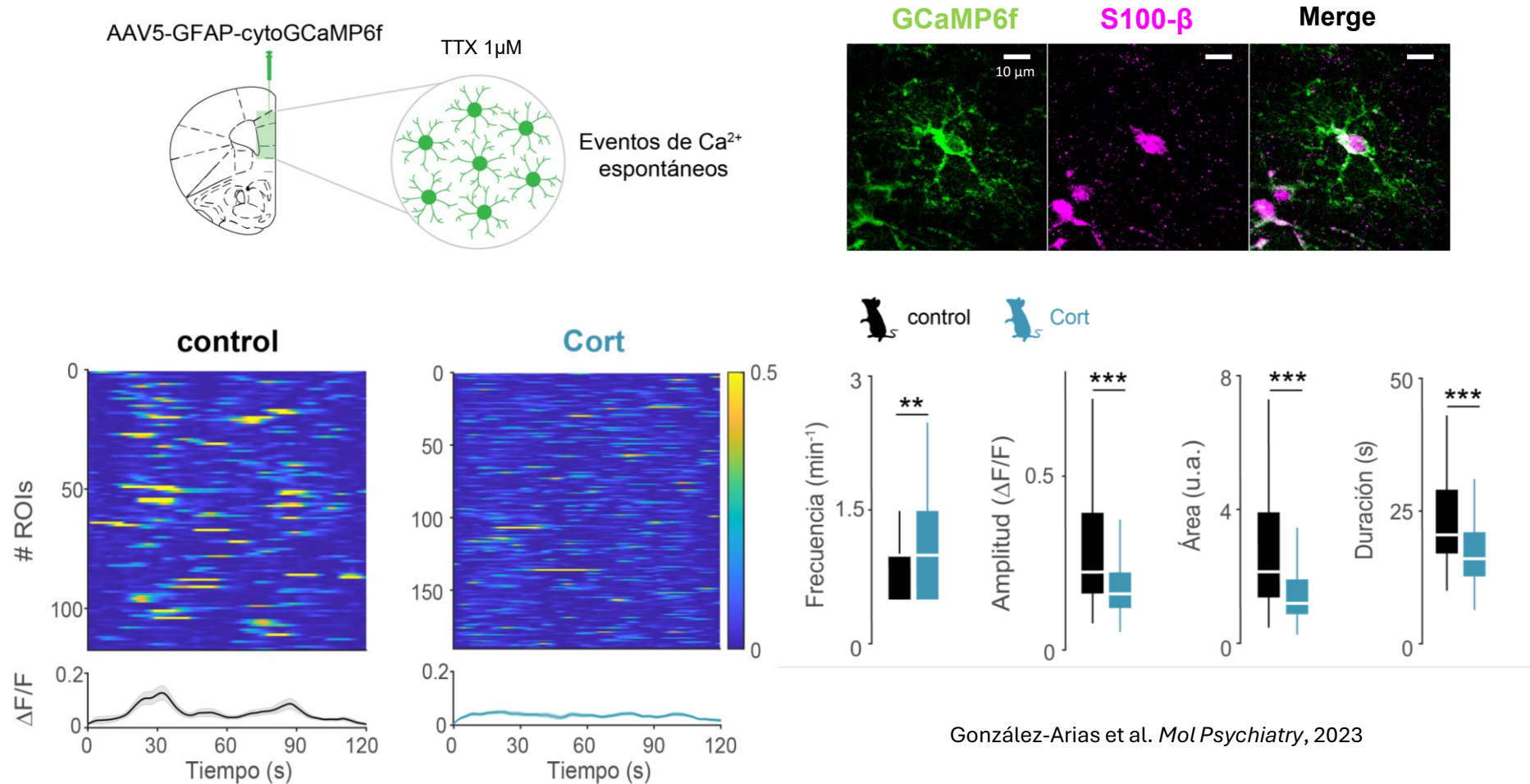


El TD induce un aumento de la complejidad anatómica de los astrocitos de CPFm

Registros actividad  $\text{Ca}^{2+}$  en astrocitos *in vivo*González-Arias et al. *Mol Psychiatry*, 2023El tratamiento con corticosterona altera la actividad de  $\text{Ca}^{2+}$  a nivel poblacional en astrocitos de CPFm



Registros actividad  $\text{Ca}^{2+}$  en astrocitos *ex vivo*

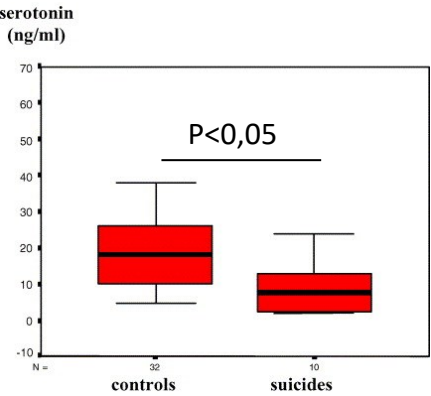


El tratamiento con corticosterona altera la actividad de  $\text{Ca}^{2+}$  a nivel de célula individual en astrocitos de CPFm

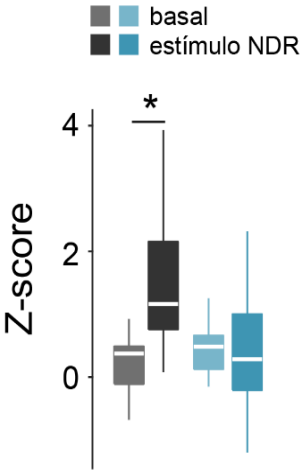
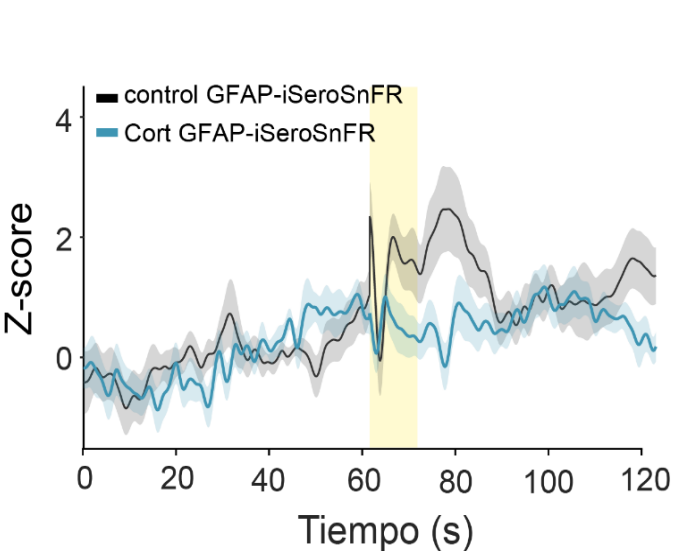
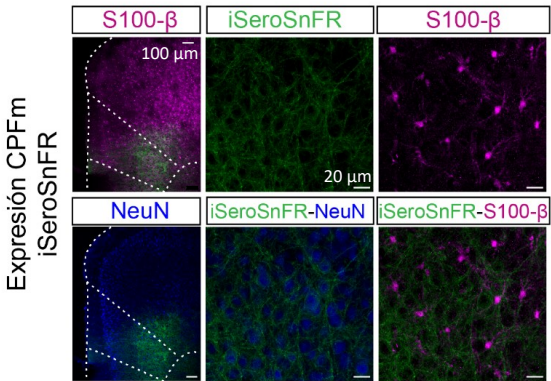
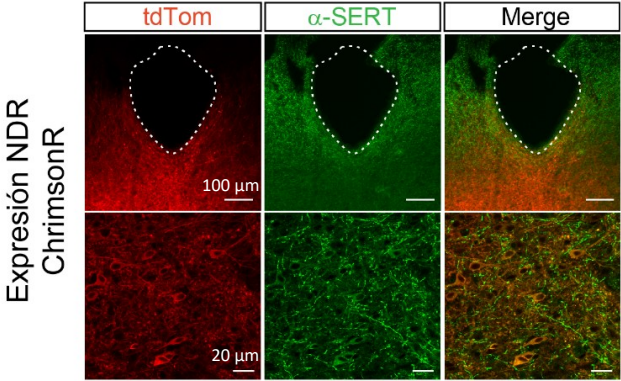
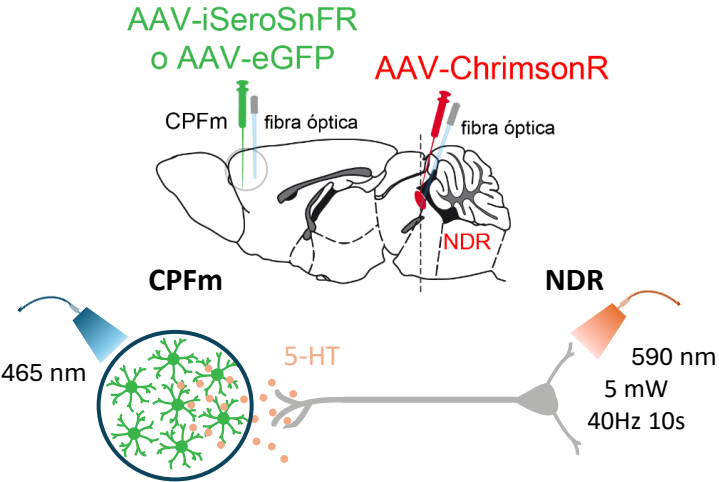
TD ↓ 5-HT levels

Metabolites	N MDD/CON	SMD (95% CI)	p value
Serotonin	144/184	-0.26 (-0.76 to 0.23)	0.001
L-Tryptophan	2390/2928	-0.46 (-0.66 to -0.26)	<0.001

Pu et al., Mol Psychiatry. 2021

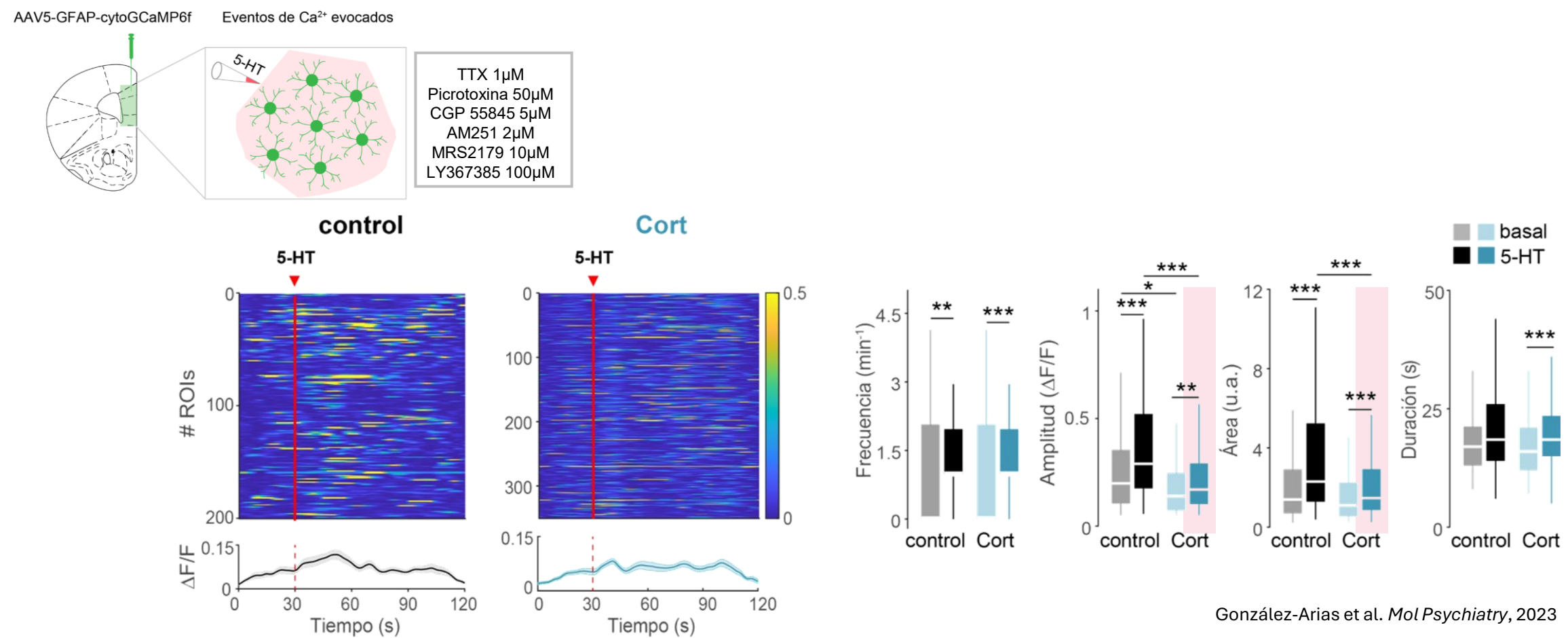


Musshoff et al.,Forensic Sci Int. 2004



González-Arias et al. Mol Psychiatry, 2023

El tratamiento con Cort induce una reducción en la liberación de 5-HT en CPFm



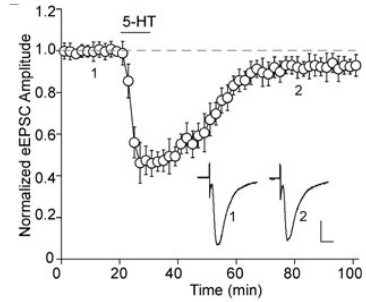
## Los astrocitos son sensibles a la señalización por 5-HT

# La señalización de $\text{Ca}^{2+}$ inducida por 5-HT en astrocitos está alterada en un modelo de TD

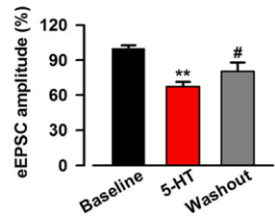
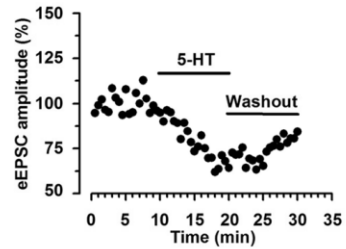


## RESULTADOS

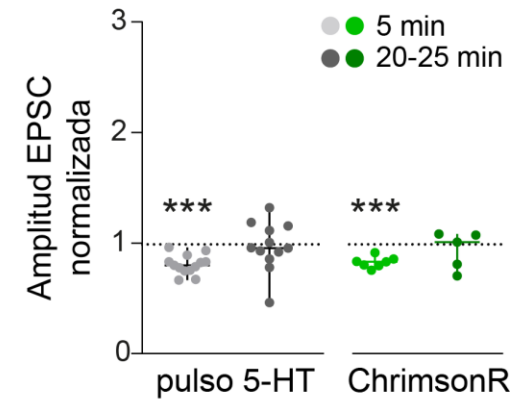
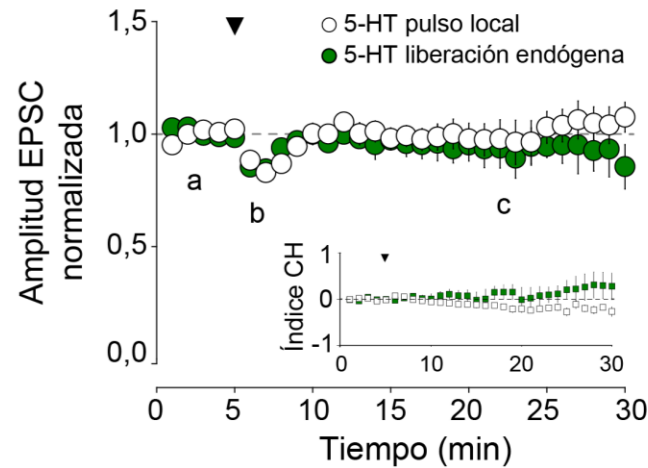
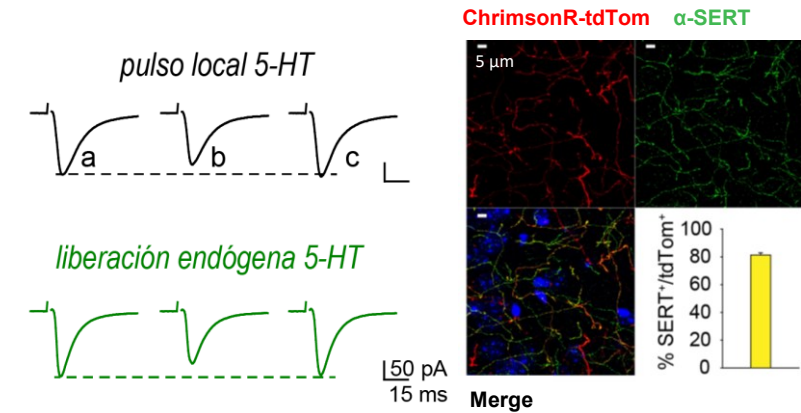
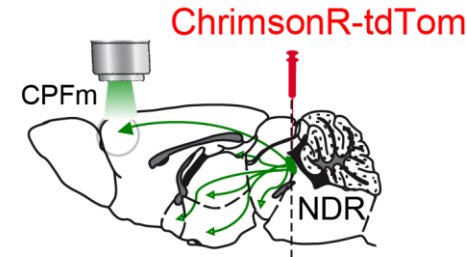
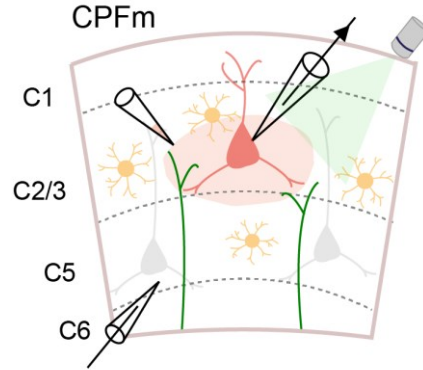
### 3. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA SEÑALIZACIÓN SEROTONINÉRGICA SOBRE LA PLASTICIDAD SINÁPTICA EXCITADORA EN NEURONAS DE LA CAPA 2/3 DE CPFm EN CONDICIONES CONTROL Y EN EL TD



Zhong P et al. J Physiol. 2008

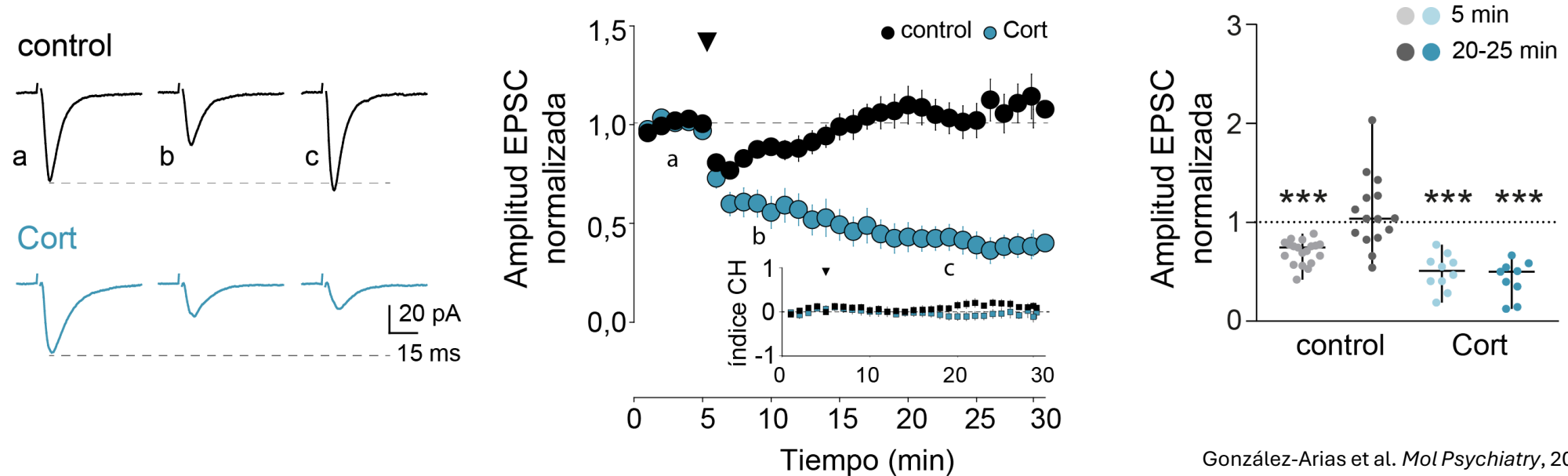


Tian Z, et al. Mol Brain. 2017

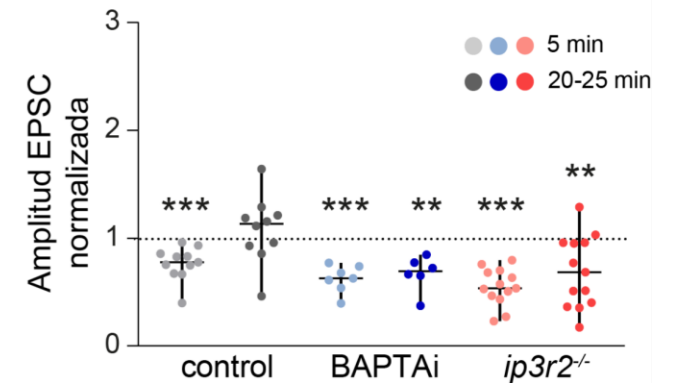
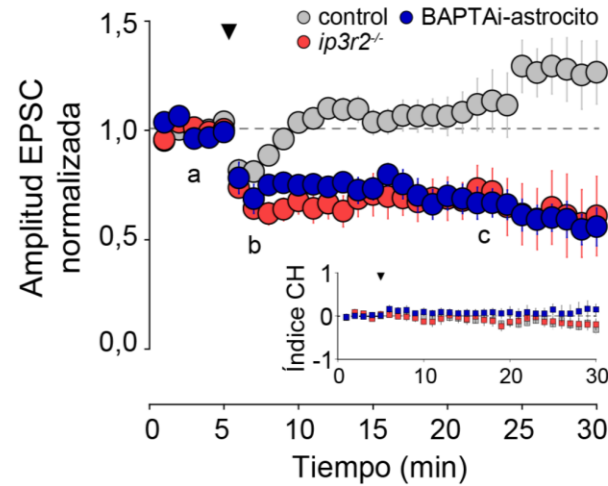
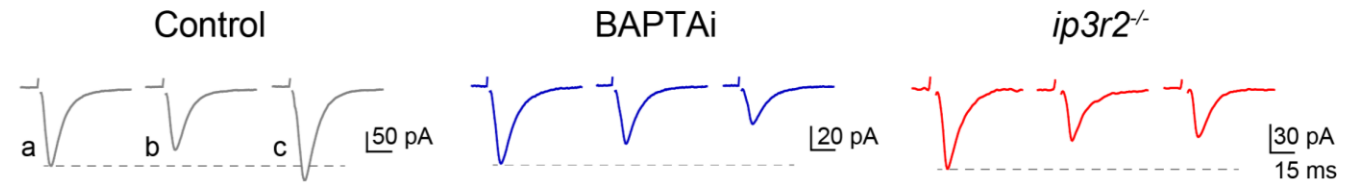
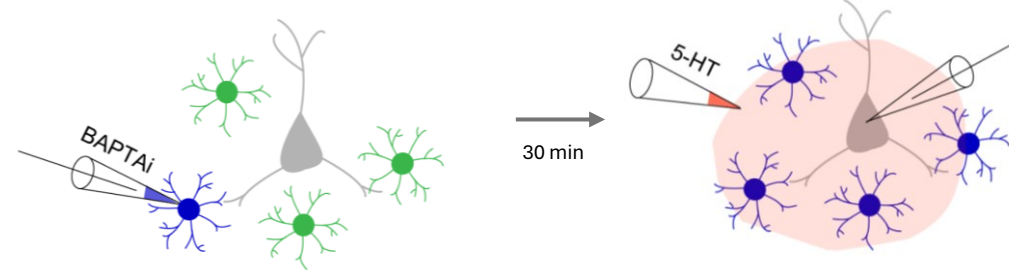
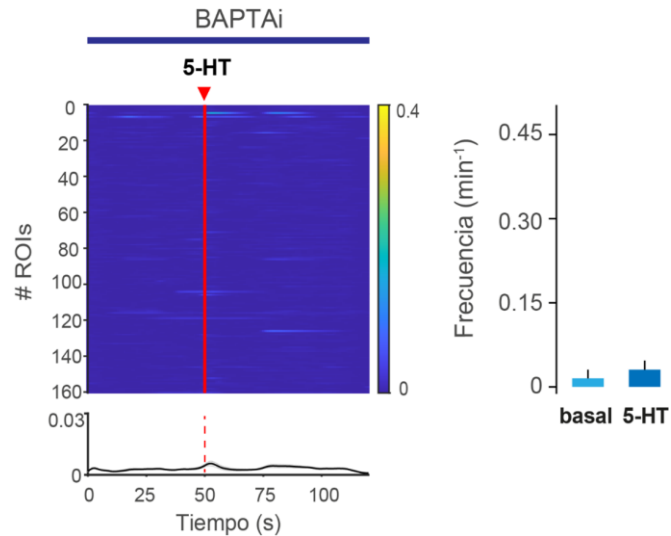
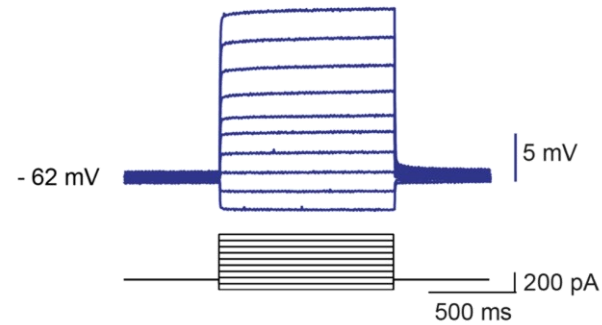
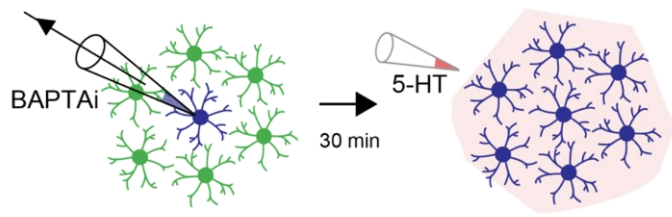


González-Arias et al. Mol Psychiatry, 2023

5-HT deprime de forma transitoria la transmisión sináptica excitadora en neuronas de capa 2/3 de CPFm

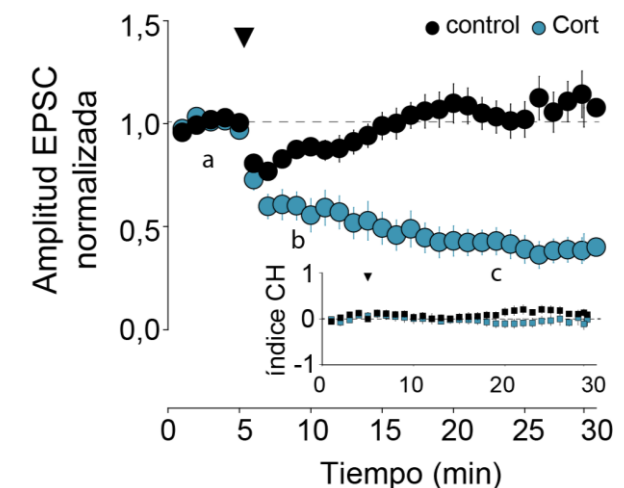
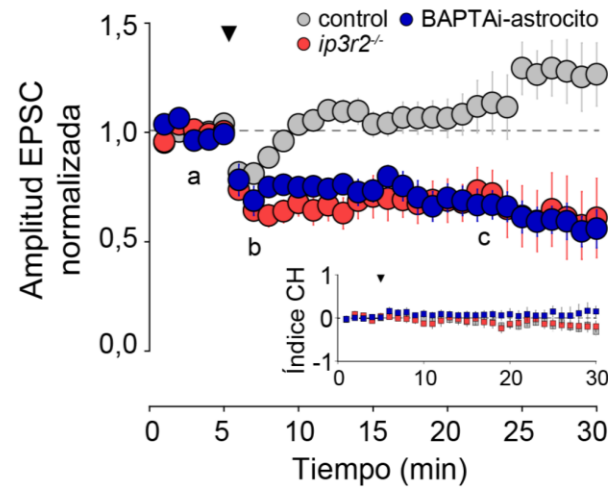
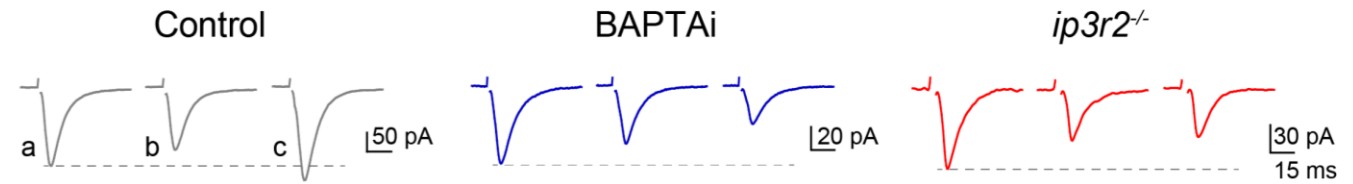
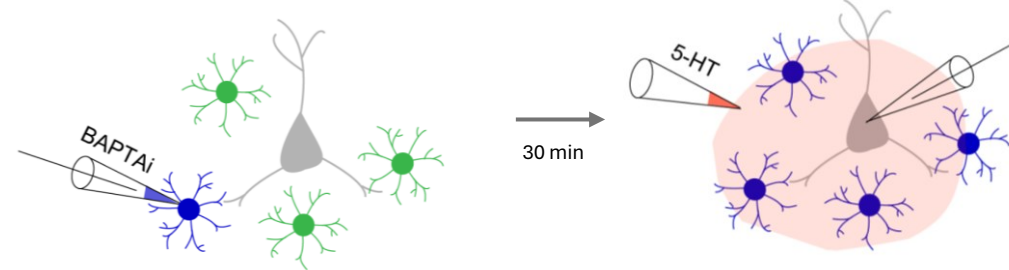
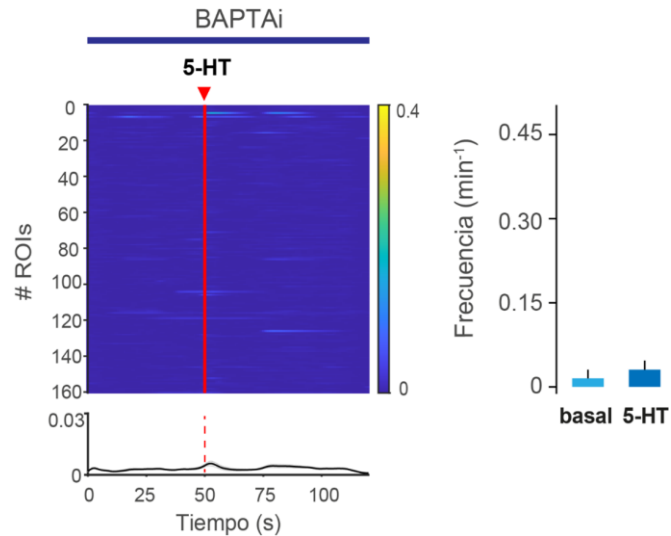
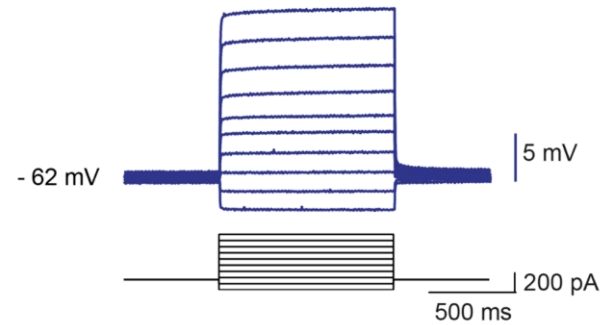
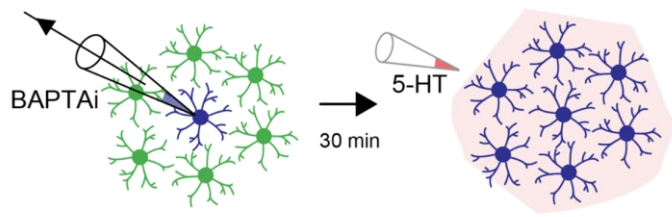


La plasticidad sináptica evocada por 5-HT está alterada en la CPFm de ratones Cort



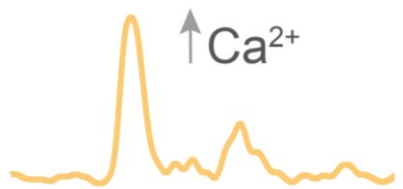
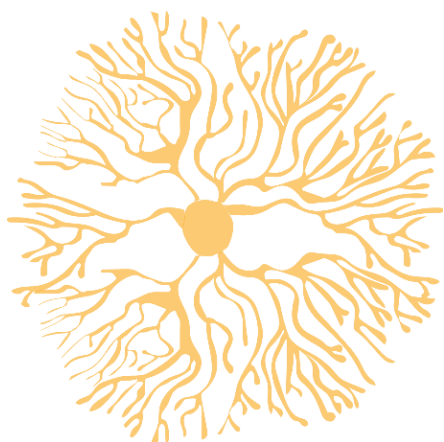
González-Arias et al. *Mol Psychiatry*, 2023

Los astrocitos de capa 2/3 de CPFm participan en la plasticidad sináptica inducida por 5-HT

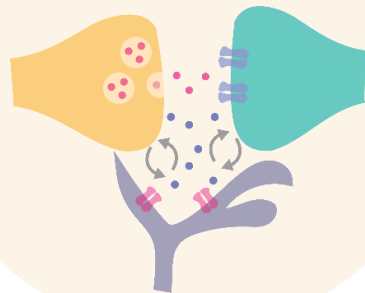


González-Arias et al. *Mol Psychiatry*, 2023

Los astrocitos de capa 2/3 de CPFm participan en la plasticidad sináptica inducida por 5-HT



Plasticidad sináptica

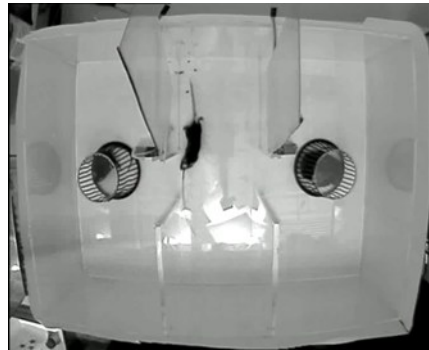


**Los astrocitos participan de la plasticidad sináptica mediada por 5HT**

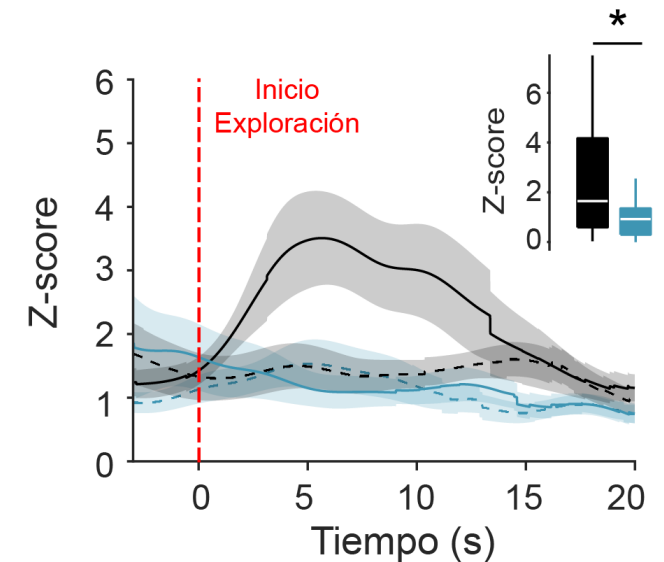
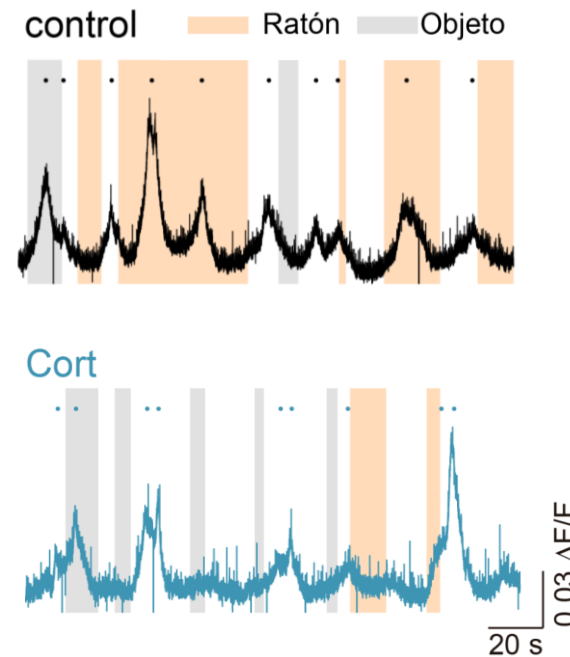
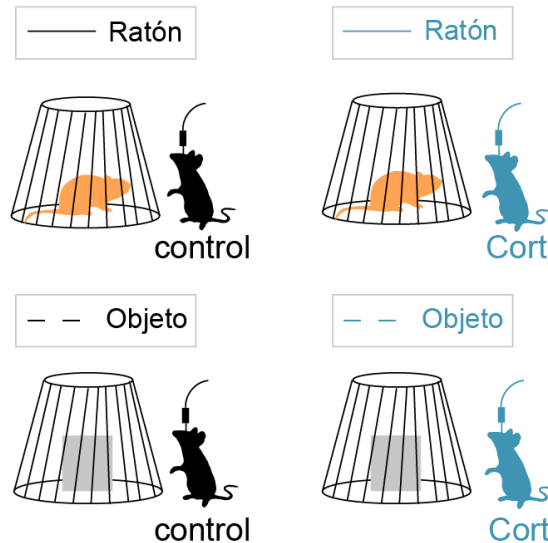
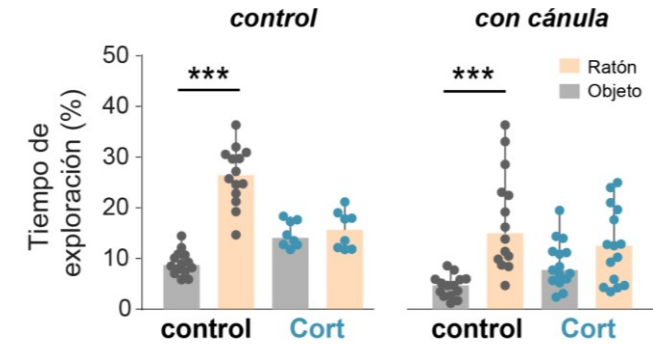
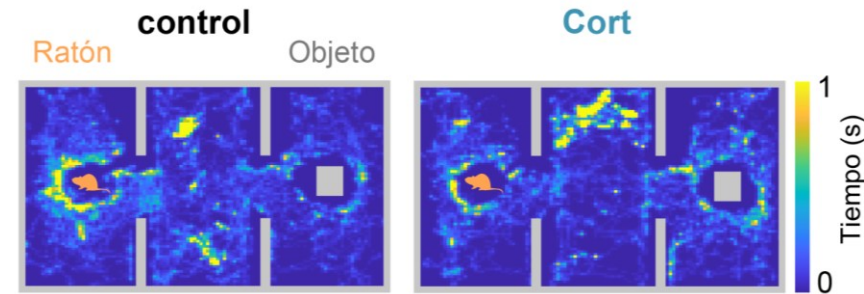
Comportamiento



**Impacto de la activación astrocitaria sobre las respuestas comportamentales**



Test de reconocimiento social



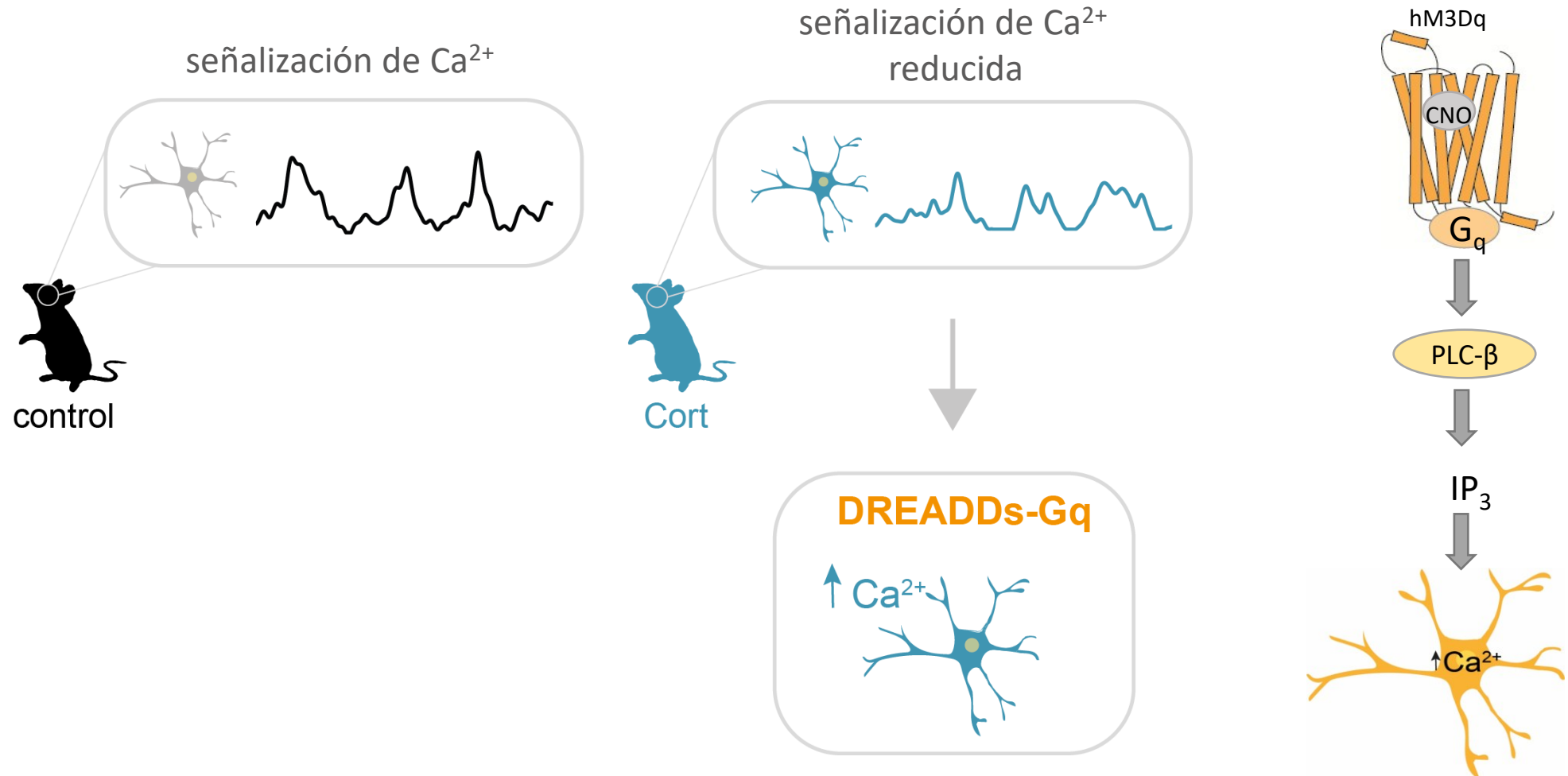
González-Arias et al. *Mol Psychiatry*, 2023

El tratamiento con Cort induce una reducción de la magnitud de la actividad de  $\text{Ca}^{2+}$  durante el reconocimiento social



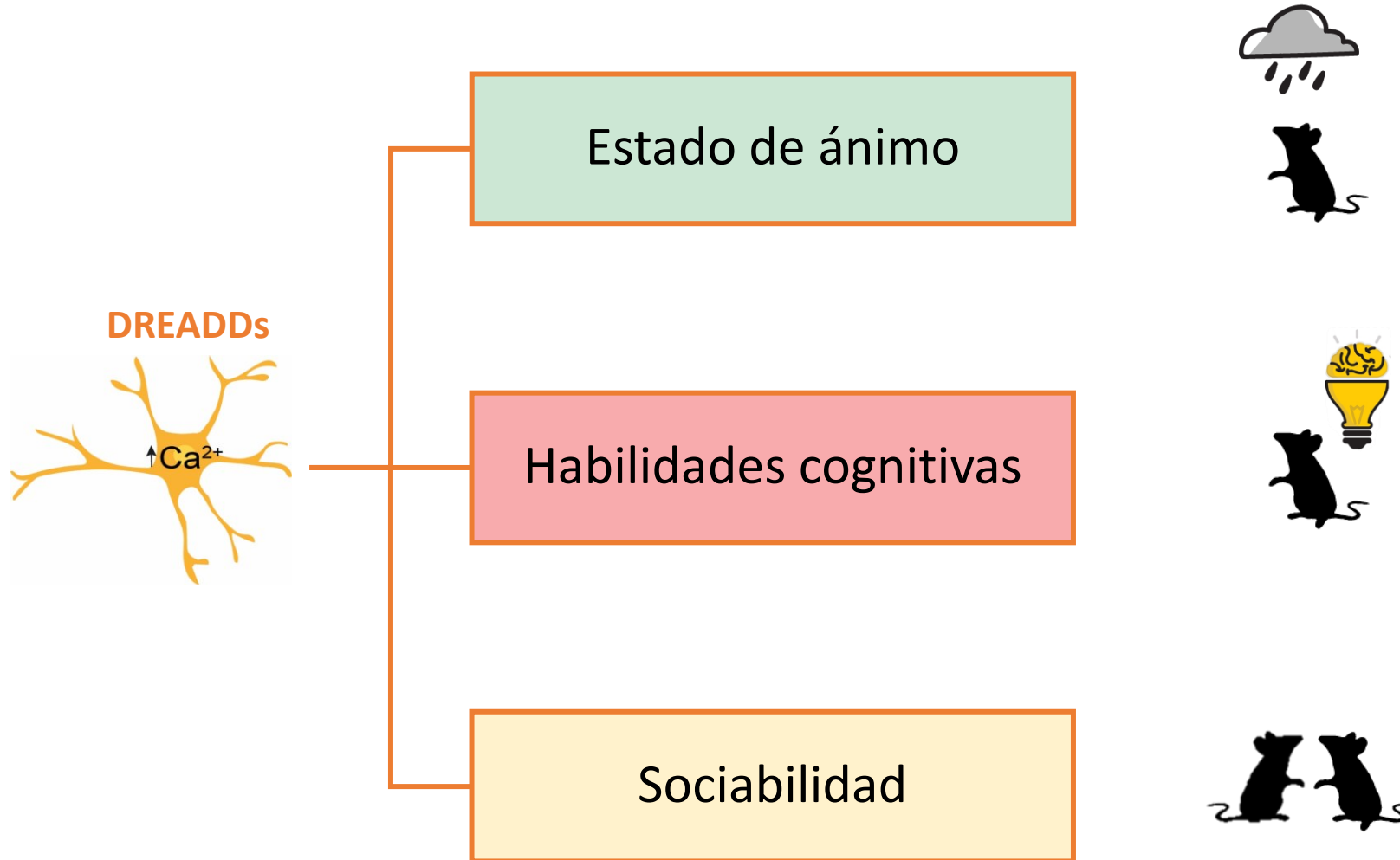
# MANIPULACIÓN SELECTIVA DE LA SEÑALIZACIÓN DE CALCIO EN LOS ASTROCITOS: DREADDs

*(Designer receptors exclusively activated by designer drugs)*

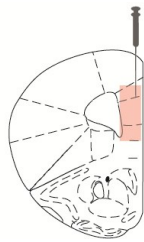




# Impacto de la activación astrocitaria sobre las respuestas comportamentales



AAV5-GFAP-hM3D(Gq)-mCherry



3 semanas



CNO 3mg/kg

Cort + GFAP-hM3Dq

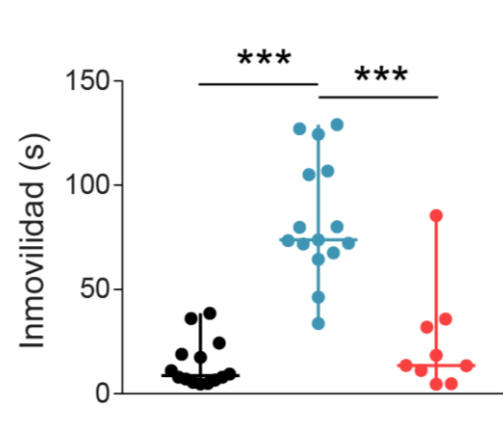
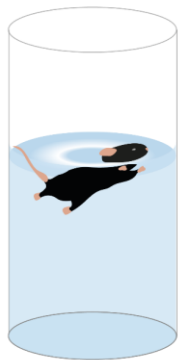


### Test de natación forzada (FST)

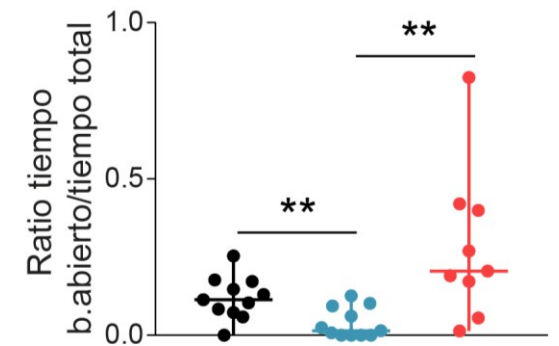
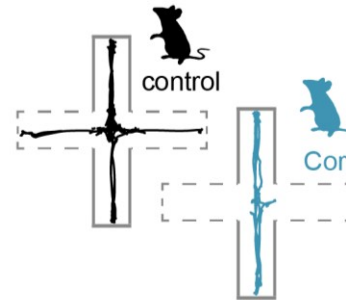
### Test del laberinto en cruz elevado (EPM)

control

Cort



↓ desesperanza

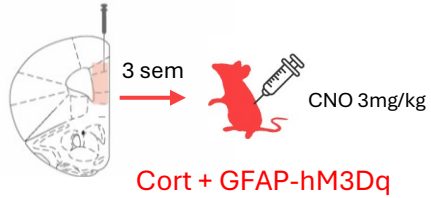


↓ ansiedad

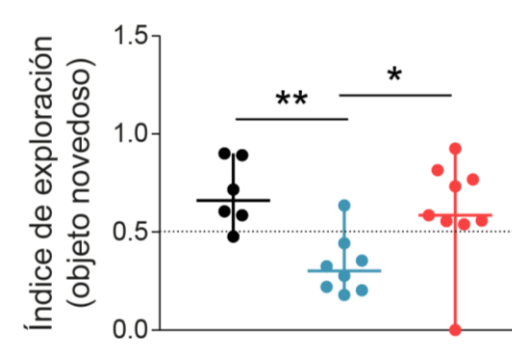
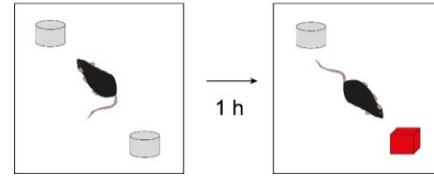
González-Arias et al. *Mol Psychiatry*, 2023

La activación selectiva de astrocitos de CPFm en ratones Cort reduce los niveles de desesperanza y ansiedad a niveles control

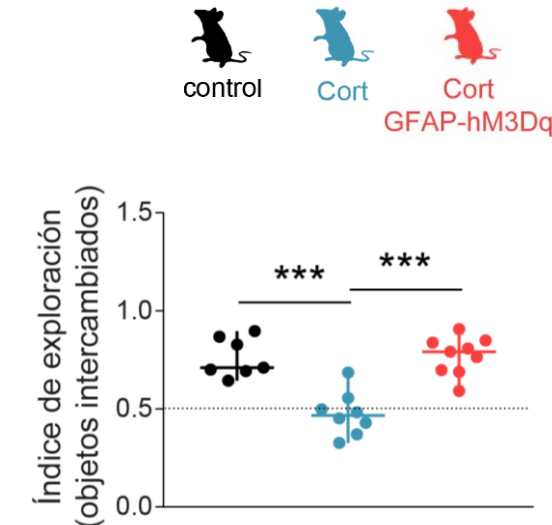
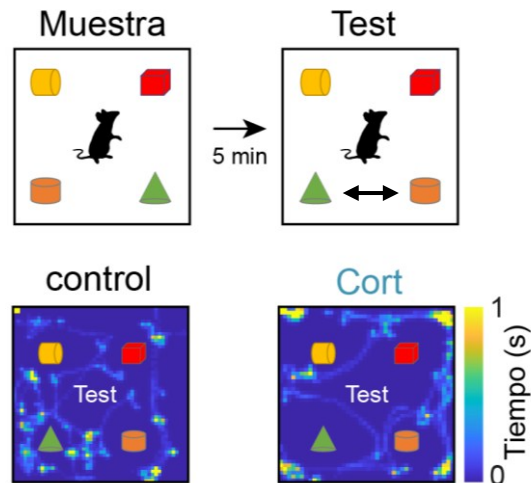
AAV5-GFAP-hM3D(Gq)-mCherry



## Reconocimiento de objeto novedoso (NOR)



## Localización de objetos (OIP)



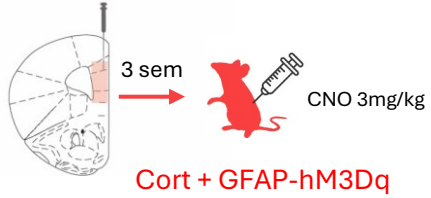
Mejora déficits cognitivos

González-Arias et al. *Mol Psychiatry*, 2023

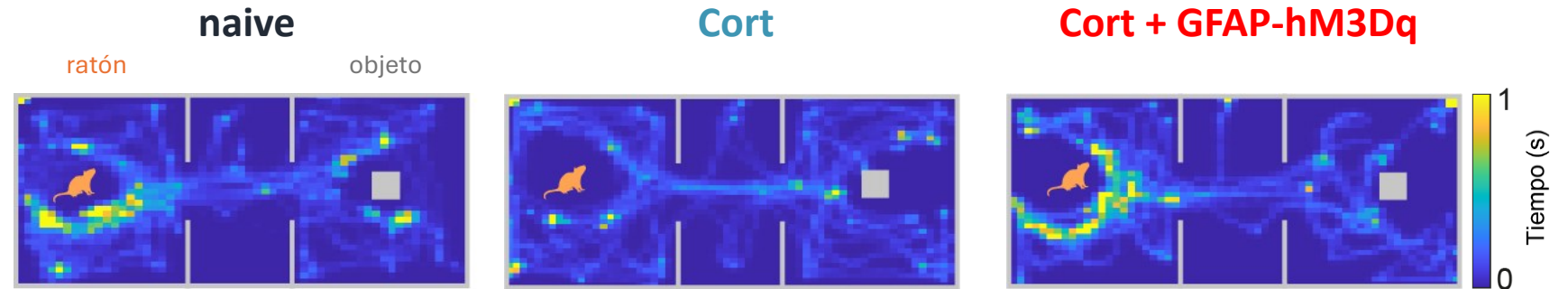
La activación selectiva de astrocitos de CPFm potencia la memoria de trabajo en ratones Cort



AAV5-GFAP-hM3D(Gq)-mCherry

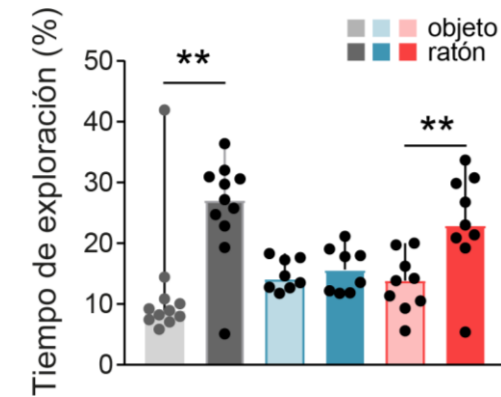
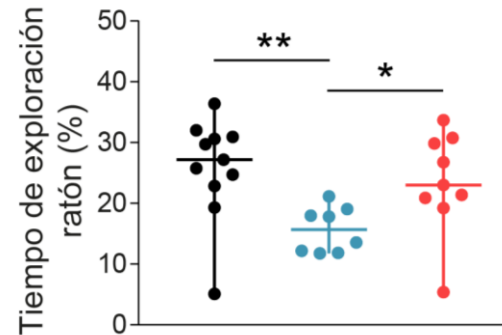


## Reconocimiento social (SR)



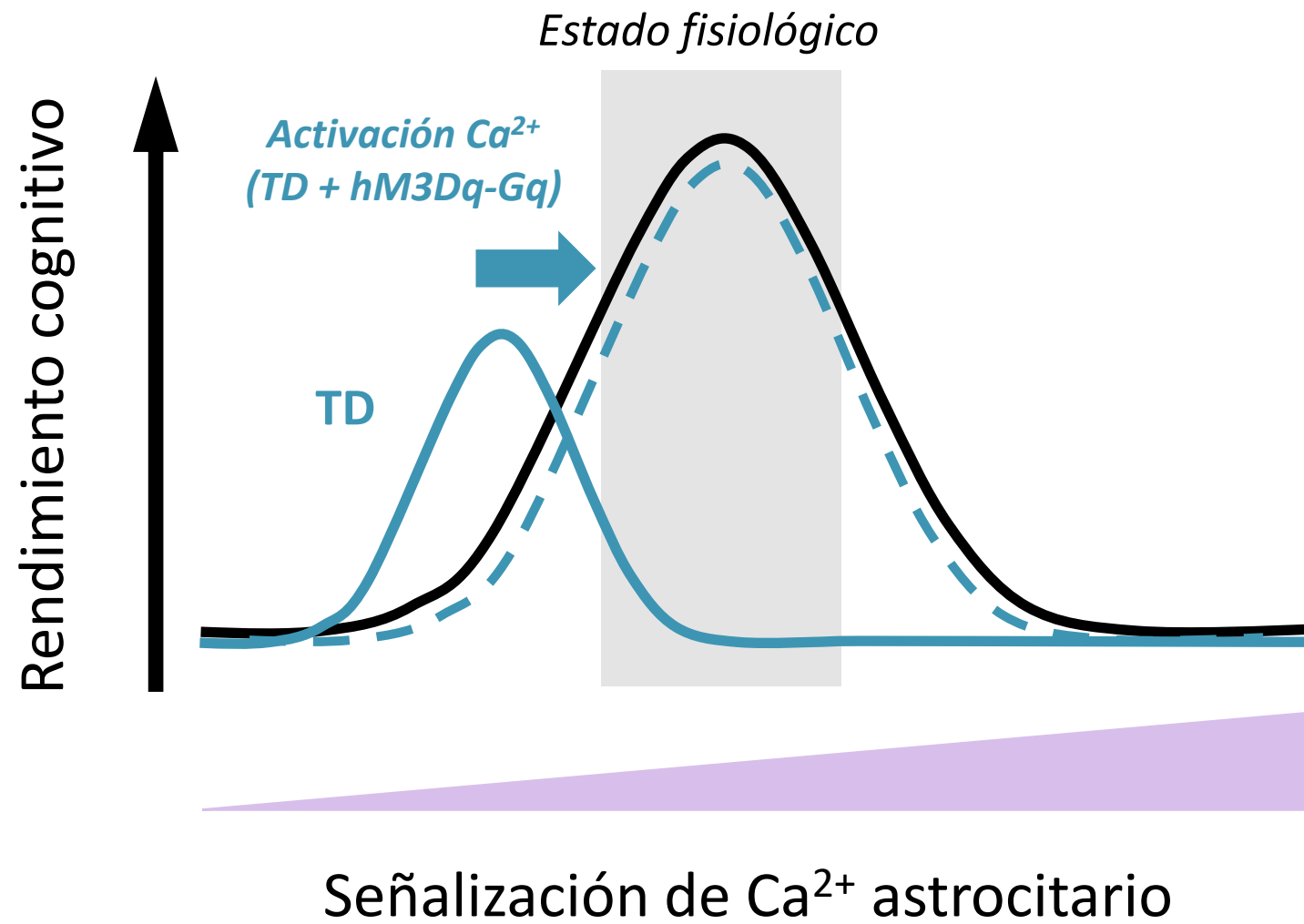
Recuperación del interés social

control  
Cort  
CNO  
Cort  
GFAP-hM3Dq

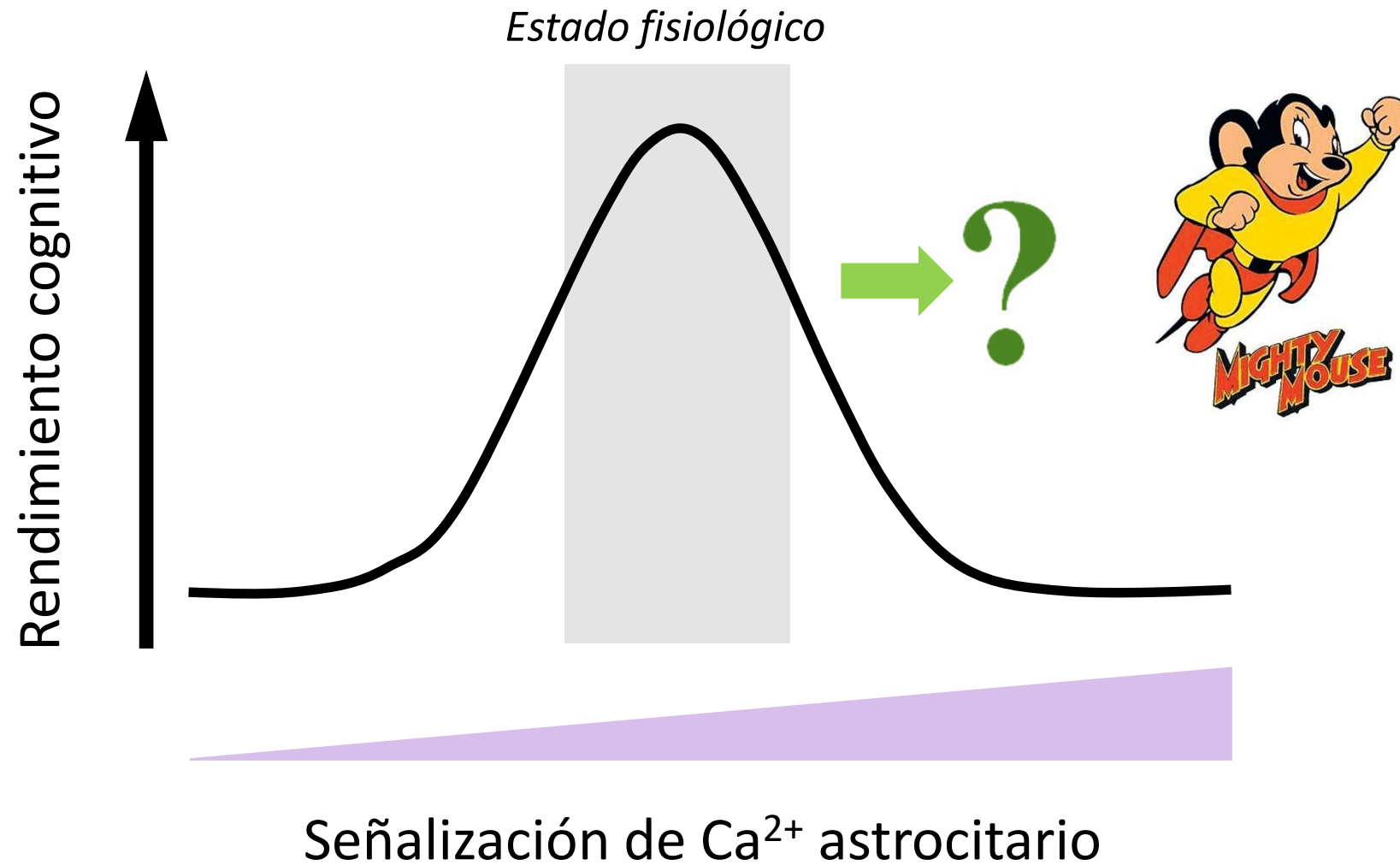


González-Arias et al. *Mol Psychiatry*, 2023

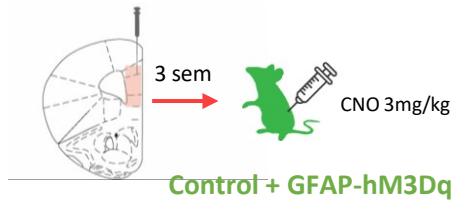
La activación selectiva de astrocitos de CPFm restaura el interés social en ratones Cort



¿Puede la activación de  $\text{Ca}^{2+}$  en astrocitos de CPFm mejorar las capacidades cognitivas en condiciones fisiológicas?

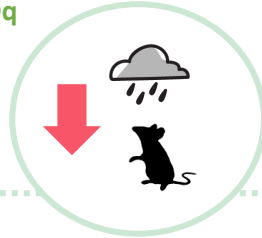


AAV5-GFAP-hM3D(Gq)-mCherry

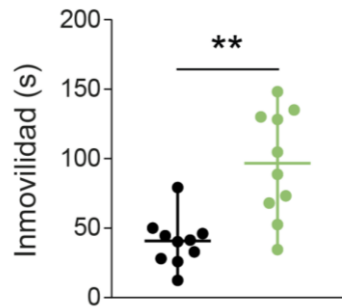


CNO  
control  
GFAP-mcherry

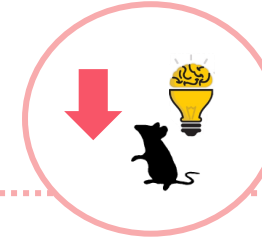
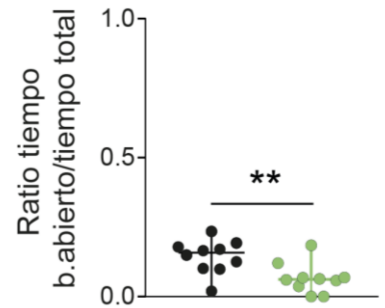
CNO  
GFAP-hM3Dq



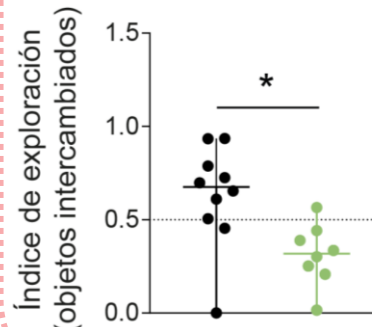
Test de natación forzada  
(FST)



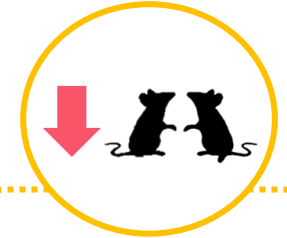
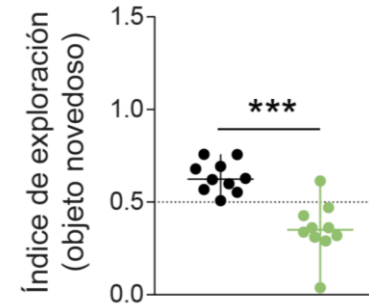
Test del laberinto  
en cruz elevado (EPM)



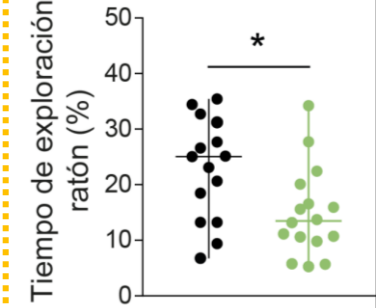
Reconocimiento de  
objeto novedoso  
(NOR)



Localización de objetos  
(OIP)



Reconocimiento social  
(SR)

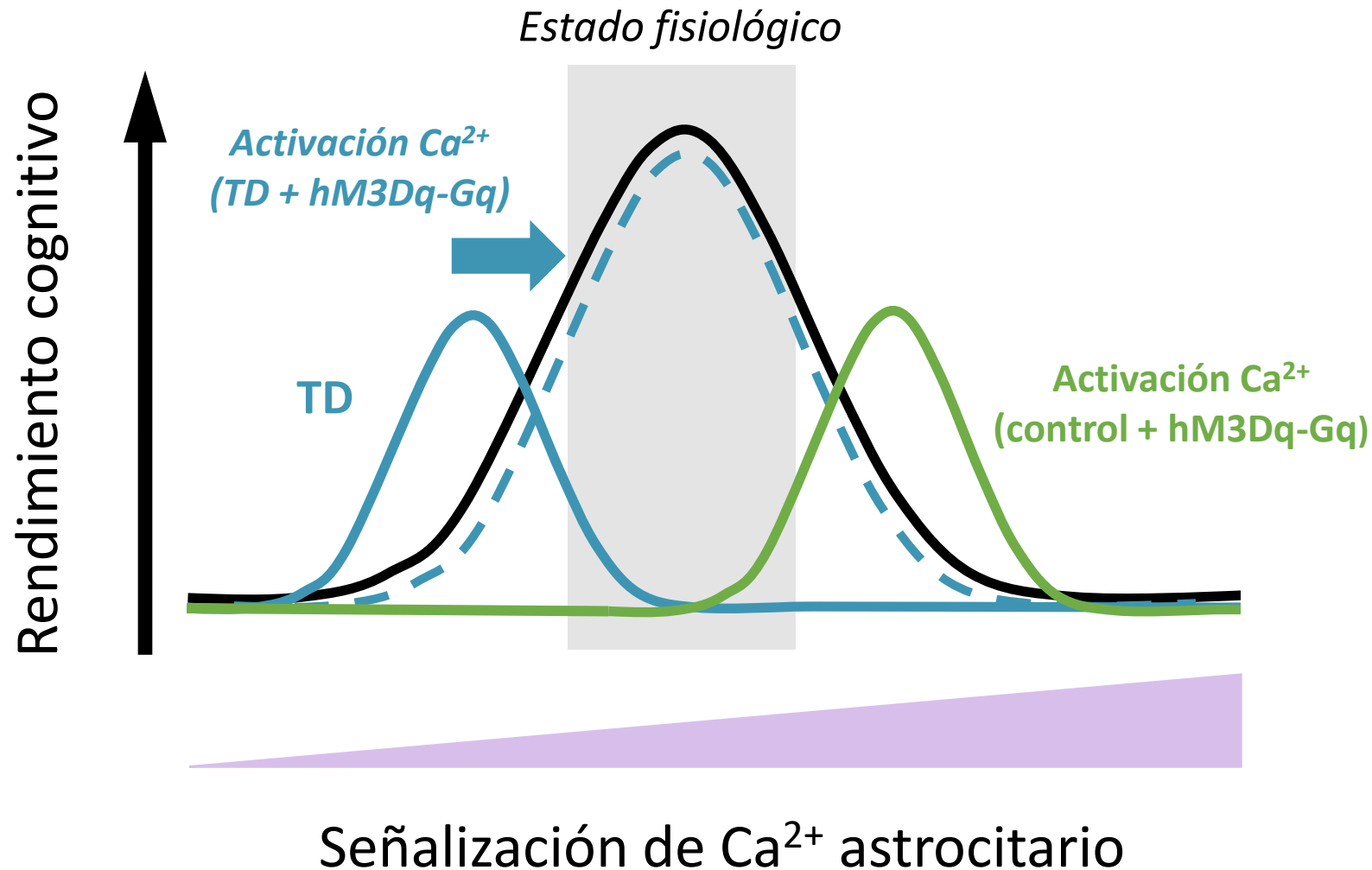


La activación de la red astrocitaria en CPFm altera las respuestas comportamentales

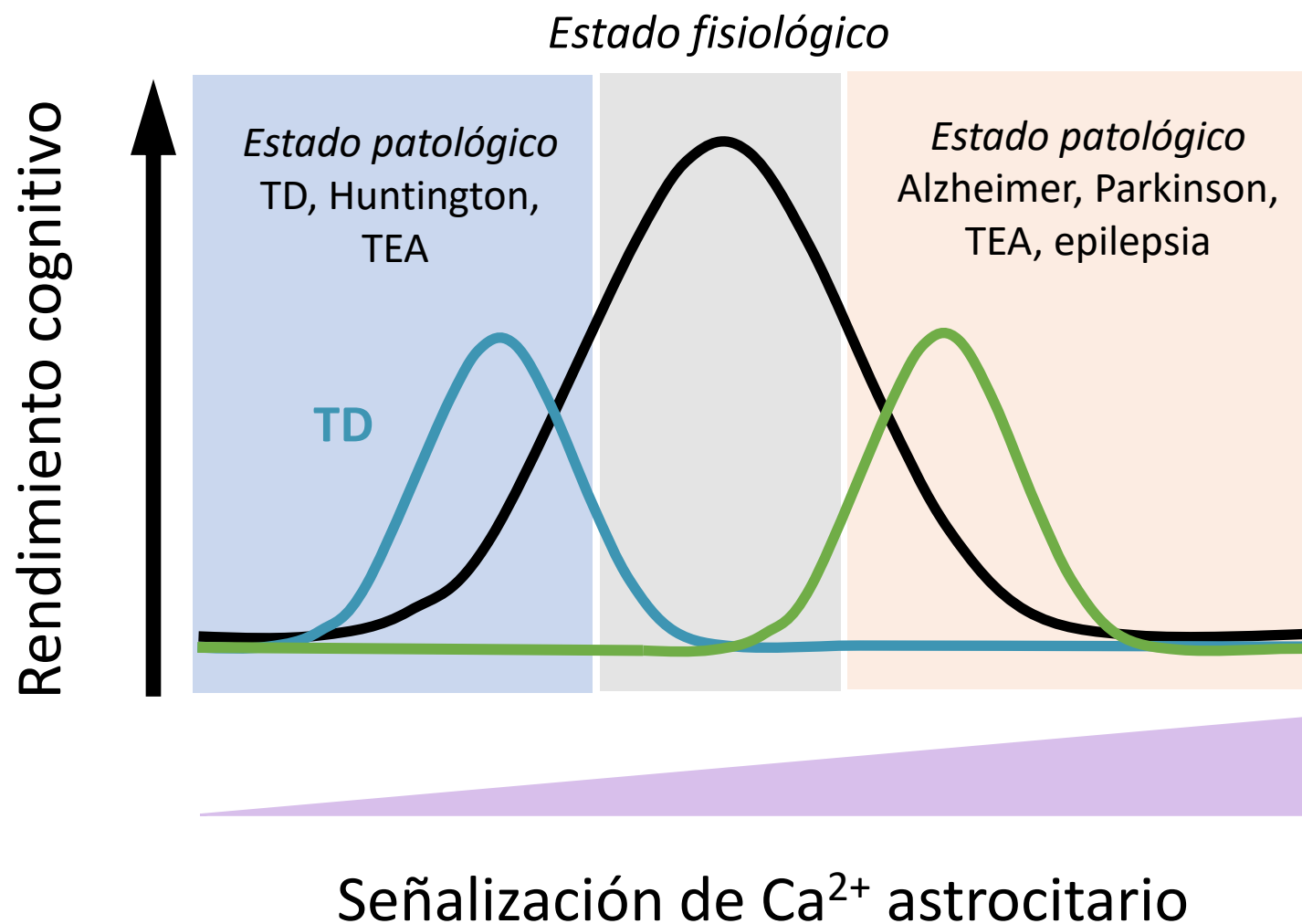
En condiciones fisiológicas el aumento de la señalización de  $\text{Ca}^{2+}$  en astrocitos recrea las alteraciones asociadas al TD



## Existe una estrecha relación entre el rendimiento cognitivo y la regulación de la señalización de $\text{Ca}^{2+}$ en astrocitos de CPFm



## Existe una estrecha relación entre el rendimiento cognitivo y la regulación de la señalización de $\text{Ca}^{2+}$ en astrocitos de CPFm

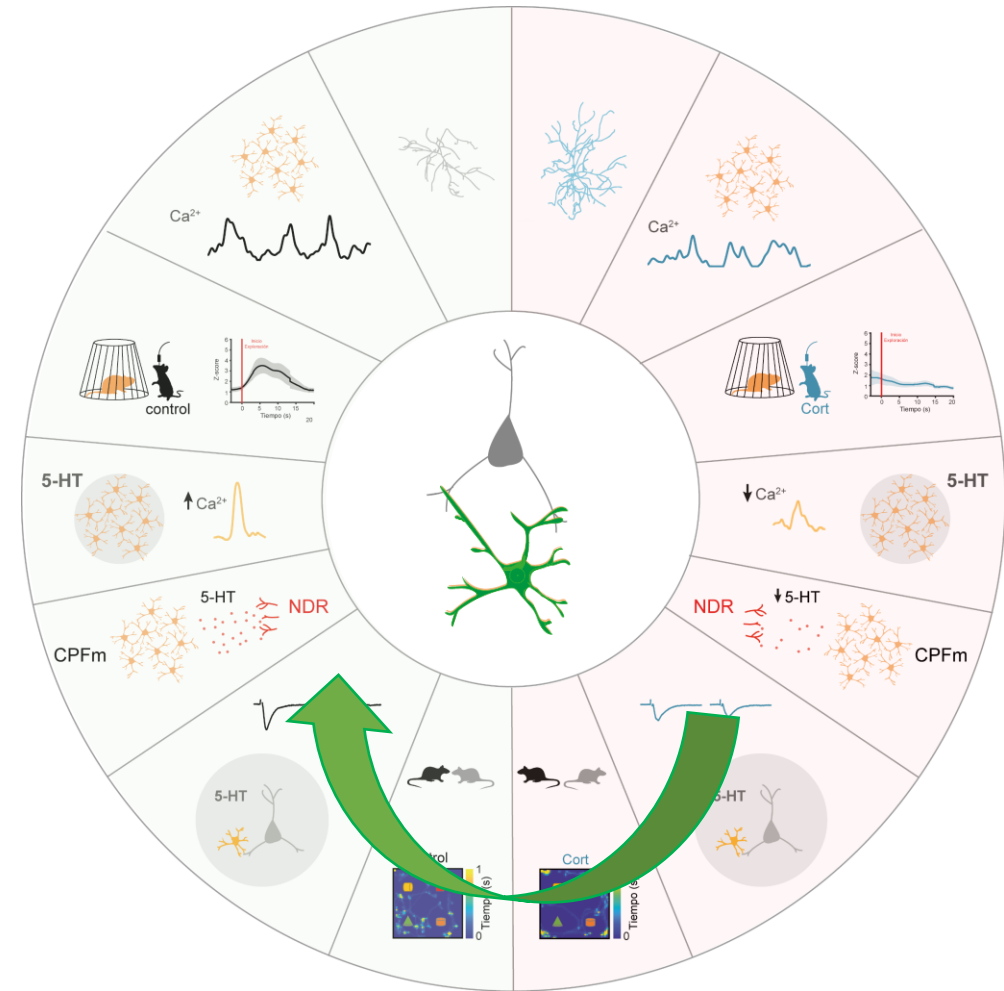




7. La plasticidad sináptica excitadora en capas 2/3 de CPFm evocada por 5-HT involucra la señalización astrocitaria, que se ve alterada en ratones Cort provocando una inhibición a largo plazo de la transmisión sináptica excitadora.
8. La estimulación selectiva de los astrocitos de CPFm con Gq-DREADDS revierte las alteraciones cognitivas de ratones Cort, mejorando las habilidades cognitivas y sociales.
9. La estimulación selectiva de los astrocitos de CPFm con Gq-DREADDS en ratones control tiene un impacto negativo en el rendimiento cognitivo, recapitulando los principales déficits asociados al TD.
10. Los astrocitos participan en la actividad de los circuitos cerebrales que subyacen al rendimiento conductual de los animales.
11. El control de la señalización de  $\text{Ca}^{2+}$  en astrocitos de CPFm se propone como una potencial herramienta terapéutica en el tratamiento del TD.

Fisiológico

Trastorno depresivo



Muchas gracias por su atención

