

# ADOLESCENT CHRONIC UNPREDICTABLE STRESS EXPOSURE IS A SENSITIVE WINDOW FOR LONG-TERM CHANGES IN ADULT BEHAVIOR IN MICE

S. Laucirica Reina 1, M. Ordeig de la Fuente 1

1. Carrera de Biomedicina, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid

Nicole L Yohn, Julie A Blendy, Adolescent Chronic Stress and Adult Anxiety Adolescent Chronic Unpredictable Stress Exposure is a Sensitive Window for Long-Term Changes in Adult Behavior in Mice, *Neuropsychopharmacology* accepted article preview 17 January 2017;

## INTRODUCCIÓN

La adolescencia es un periodo en el que el cerebro se somete a cambios dependiendo del entorno. Los ataques de ansiedad, depresión y los trastornos de estrés post-traumático han sido relacionados con la exposición a situaciones de estrés durante la adolescencia.

Para comprobar estas hipótesis, varios ratones han sido sometidos a situaciones de estrés.

La amígdala, es una región del cerebro que media el estrés, durante la adolescencia sufre distintos cambios debido a la sobreproducción de sinapsis y es particularmente sensible a la presencia de estrés en la edad temprana. En los roedores expuestos al estrés crónico se han encontrado factores de la expresión de la corticotropina alterados.

Además de la amígdala, el BNST (una estría terminal que separa el tálamo y el núcleo caudado) está implicado en respuestas a la ansiedad a través de interacciones del CRF con la amígdala.

Los estudios han concluido que se encuentran diferencias en el comportamiento y la neurobiología cuando el estrés es experimentado por adolescentes y adultos.

Para llevar a cabo el experimento se ha sometido a los animales a estrés físico y social durante doce días lo cual produce depresión y anhedonia (pérdida del placer), después del último test se deja descansar a los ratones 30 días y finalmente se observa que los adolescentes son más propensos a expresar el estrés en sus genes.



## MÉTODOS Y MATERIALES

- Ratones, machos y hembras
- CUS (chronic unpredictable stress)
- SPT (Sucrose preference test)
- Behavioral test: Marble Burying, elevated-zero maze, acoustic startle response, forced swim test
- Statistical analysis: ANOVA
- RNA extraction, cDNA synthesis, and quantitative real time polymerase chain reaction



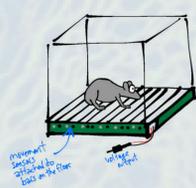
Marble Burying



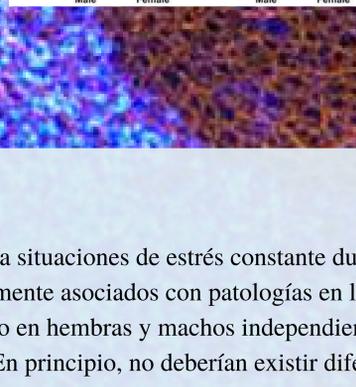
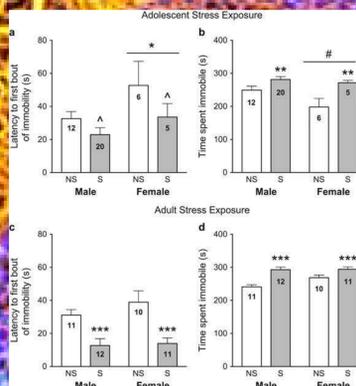
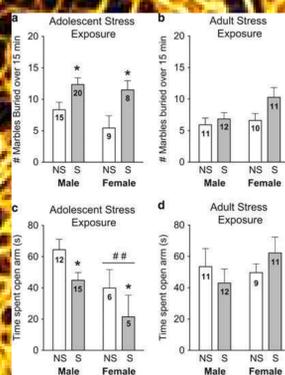
Elevated-zero maze



Forced swim test



Acoustic startle response



## RESULTADOS

- Los investigadores descubrieron que los ratones expuestos a CUS presentaban una menor predilección hacia la sacarosa que los no expuestos.
- Además, demostraron que el estrés en la adolescencia aumentaba las probabilidades de padecer ansiedad en la edad adulta. Por el contrario, el estrés en adultos no afectaba a la ansiedad en hombres ni mujeres.
- En los adolescentes sometidos a CUS, disminuía la respuesta sorpresa en notas de altos decibelios dependiendo del sexo. Esto ocurría en los roedores machos, sin embargo, no hallaron cambios en las hembras.
- En ambos, adolescentes y adultos, aumentó el tiempo que permanecieron inmóviles en la prueba de natación, entendiéndose como inmóviles el solo moverse para sacar la cabeza del agua y sobrevivir.
- Por último, en los adolescentes sometidos a estrés, se vio incrementada la cantidad de CrfR2 en adultos machos. Se examinaron las expresiones de los genes en la amígdala, BNST, y el córtex prefrontal y en ninguna de esas partes se encontró alterada el CrfR1 pero la exposición de los adolescentes produjo un aumento del CrfR2 mRNA en la amígdala en los adultos machos.

## CONCLUSIONES

Como conclusión, los científicos pudieron demostrar que el estar sometido a situaciones de estrés constante durante una edad temprana, puede derivar en una predisposición de los individuos a sufrir de trastornos neuropsiquiátricos. Los traumas infantiles están directamente asociados con patologías en la adultez como depresión, ansiedad y trastornos de estrés postraumático.

Los datos también demostraron que las depresiones continúan en el fenotipo en hembras y machos independientemente de cuándo se les administraba el estrés.

También se obtuvieron resultados respecto a la movilidad de las hembras. En principio, no deberían existir diferencias entre los grupos estresados y no estresados, sin embargo, la movilidad disminuye con respecto a la edad.

Se usaron dos paradigmas para medir los diferentes aspectos de la ansiedad; el test MB medía el comportamiento activo y la ansiedad compulsiva mientras que el EZM medía la capacidad de explorar en el laberinto circular. Los adolescentes sometido CUS incrementaron los comportamientos de ansiedad en ambos tests, en cambio, los adultos sometidos al mismo estrés, no presentaron ningún cambio. Además, las hembras presentaron un mayor estrés que los machos en el EZM.

En resumen, el estudio ha determinado que la adolescencia es una edad sensible para la exposición al estrés produciendo una predisposición a padecer trastornos mentales.