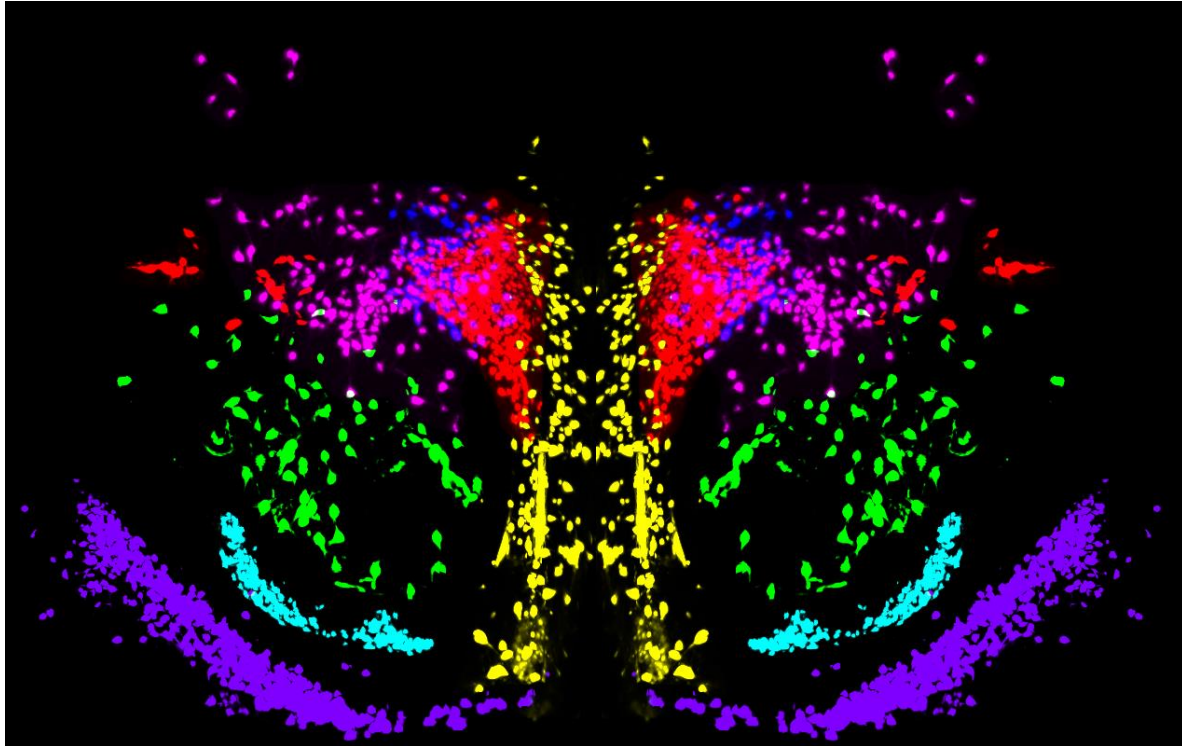


Laboratorio visualiza Circuitos Cerebrales implicados en la Ansiedad y la Agresividad



Fuente. IN-CSIC-UMH -Reconstrucción tridimensional de las Neuronas de Oxitocina y Vasopresina en el Hipotálamo.

Apro. 21 de mayo de 2021. Un estudio del IN- Consejo Superior de Investigación Científica (CSIC)-UMH visualiza las vías de las proteínas oxitocina y vasopresina, implicadas en la regulación de comportamientos sociales complejos como la ansiedad y la agresividad.

Un estudio realizado en el **Instituto de Neurociencias (IN-CSIC-UMH)**, centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández, en España, ha logrado reconstruir en 3D con una resolución celular sin precedentes los circuitos de oxitocina y vasopresina del cerebro de un ratón en desarrollo. Las alteraciones de estos circuitos podrían estar en la base de trastornos mentales como el autismo, la ansiedad y la agresividad social o la esquizofrenia. Este avance, llevado a cabo por las investigadoras **Pilar Madrigal y Sandra Jurado** y publicado en la revista *Communications Biology* ha sido posible gracias a la combinación de técnicas para transparentar el cerebro y de microscopía de alta resolución.

"Nuestro análisis en profundidad del circuito oxitocina-vasopresina en el cerebro del ratón ha revelado que la oxitocina y la vasopresina tienen una dinámica distinta a lo largo del desarrollo embrionario. Es probable que estas adaptaciones modulen las propiedades funcionales de diferentes regiones del cerebro según su etapa de desarrollo, contribuyendo al perfeccionamiento de los circuitos neuronales que están en la base de los comportamientos sociales", explica Sandra Jurado, directora del laboratorio de Neuromodulación Sináptica y de la Unidad de Neurobiología Celular y de Sistemas del Instituto de Neurociencias.

De estructura muy parecida, la oxitocina y la vasopresina son dos neuropéptidos muy conservados en la escala evolutiva que están implicados en la regulación de comportamientos sociales complejos como el comportamiento maternal o los vínculos de pareja.

Aunque se desconoce cómo la oxitocina y la vasopresina interactúan en el cerebro, numerosos estudios en animales y humanos sugieren que las alteraciones de estos circuitos pueden estar en la base de trastornos mentales caracterizados por déficits en la interacción social, como el autismo, la ansiedad y la agresividad social o la esquizofrenia. "Para nosotros ha sido muy importante identificar cómo se forman estos circuitos durante el desarrollo del cerebro en los ratones, para poder detectar las potenciales alteraciones que podrían estar relacionadas con trastornos sociales", resalta Jurado, que ha liderado la investigación.

La mayoría de los estudios llevados a cabo hasta la fecha para caracterizar la expresión de las proyecciones de oxitocina y vasopresina han empleado métodos histológicos e hibridación *in situ* en secciones del cerebro que proporcionan información reveladora, pero que son difíciles de extrapolar a la formación de circuitos tridimensionales en el cerebro.

Además, la mayoría de los trabajos anteriores se centran en el cerebro de rata, aunque un número cada vez mayor de estudios emplean el ratón como modelo experimental, lo que pone de manifiesto la necesidad de disponer de mapas de conectividad más precisos para esta especie de uso común en el laboratorio.

Modulación del Comportamiento Social

Producida en el hipotálamo, la región del cerebro encargada de coordinar funciones esenciales para la supervivencia, la oxitocina actúa como hormona y como neurotransmisor. Esta pequeña molécula de 9 aminoácidos juega un importante papel tanto en funciones básicas como el balance osmótico en especies de

invertebrados hasta conductas complejas como la reproducción y las conductas maternas en humanos.

Aunque es más conocida por aumentar la contracción muscular durante el parto, también tiene un papel muy importante en las conductas reproductivas y sociales. Gracias a esta hormona somos capaces de mantener relaciones afectivas con nuestros semejantes. Y una de las relaciones más primitivas y fuertes en mamíferos es precisamente la estrecha relación entre una madre y sus hijos. Además, la oxitocina, también es conocida popularmente como la hormona del amor, ya que promueve el contacto social, las preferencias de pareja y el apego posterior. Además, produce sensación de seguridad y bienestar y reduce el estrés.

De manera similar, la vasopresina promueve el contacto social, la preferencia de pareja y el apego, modula las conductas territoriales frente a posibles rivales del mismo sexo e incrementa la atracción y las conductas sexuales y reproductivas.

El "Cableado" Social

En este estudio, Madrigal y Jurado han implementado la técnica de clarificación IDISCO+, que permite eliminar gran parte del contenido lipídico (graso) del cerebro sin dañar su estructura para hacerlo transparente. Este método, en combinación con la microscopía fluorescente de lámina de luz (Light Sheet), permite generar reconstrucciones en 3D de los sistemas oxitocinérgico y vasopresinérgico de todo el cerebro del ratón, desde el desarrollo temprano hasta la edad adulta, con una elevada resolución celular.

Gracias a esta metodología las investigadoras han podido hacer una clasificación precisa de las células que sintetizan oxitocina y vasopresina en núcleos profundos del cerebro, como el hipotálamo. Y han observado que los distintos núcleos hipotalámicos muestran marcadas diferencias en la expresión de oxitocina y vasopresina durante el desarrollo embrionario. Durante las etapas tempranas del neurodesarrollo hay una elevada presencia de células mixtas (de oxitocina y vasopresina) que decae en la mayoría de los núcleos hipotalámicos a medida que en etapas posteriores.

"Es probable que estas adaptaciones dinámicas permitan modular los niveles de oxitocina y vasopresina en diferentes regiones del cerebro según la etapa de desarrollo, contribuyendo así al perfeccionamiento de los circuitos neuronales que están en la base de los comportamientos sociales", destacan las investigadoras. Estas adaptaciones presentan diferencias entre el cerebro del ratón y la rata, por lo que este estudio supone un nuevo referente para los investigadores que estudian el comportamiento social basándose en modelos murinos, cuyo neurodesarrollo comparte muchas características con el cerebro humano.

IT Capital Newsletter 26:

"Laboratory Visualizes the Brain Circuits Involved in Anxiety and Aggressiveness"

contacto@it-capital.com.mx

Así como los científicos saben ahora que una deficiencia de la Leptina generada en el cuerpo, genera síntomas de **"Hambre Insaciable"** en las personas y respectivamente obesidad endógena y exógena; se correlaciona también a deficiencias de algunas enzimas digestivas, ahora el conocimiento de estos circuitos permitirá prevenir y conocer el umbral sobre el que el comportamiento humano se vuelva hostil y peligroso para si mismo y para la sociedad.

La ciencia ahora está acercandose cada vez más hacia vacunas o tratamientos de desequilibrios quimicos que afectan el comportamiento humano.

Video

<https://www.youtube.com/watch?v=sjT4HlNJNgI>

A History of Violence: Steven Pinker at TEDxNewEngland

Journalistic and Investigative Reference (Research References & Journal):

<https://www.nature.com/articles/s42003-021-02110-4> -Articulo Specification of Oxytocinergic and Vasopressinergic Circuits in the Developing Mouse Brain -Autoras: Maria Pilar Madrigal y Sandra Jurado -14 de Mayo de 2021.

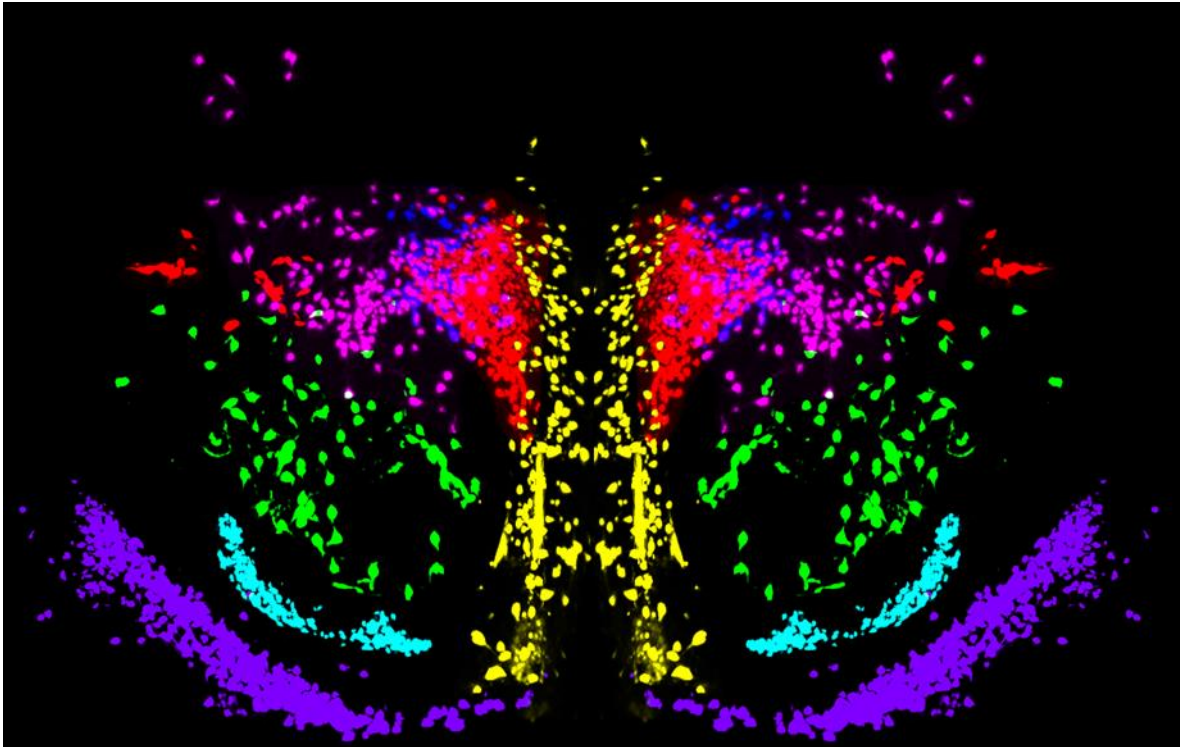
Referencia Cientifica:

Madrigal, M.P., Jurado, S. Specification of oxytocinergic and vasopressinergic circuits in the developing mouse brain. Commun Biol 4, 586 (2021). DOI:/10.1038/s42003-021-02110-4

Documents for Download:

Full Article SPA/ENG

“Laboratory Visualizes the Brain Circuits Involved in Anxiety and Aggressiveness”



Picture Source. IN-CSIC-UMH -Three-dimensional reconstruction of oxytocin and vasopressin neurons in the hypothalamus.

Appro. May 21, 2021. A study by the IN-CSIC-UMH visualizes the pathways of the proteins oxytocin and vasopressin, involved in the regulation of complex social behaviors like Anxiety and Aggressiveness.

A study carried out at the **Institute of Neurosciences (IN-CSIC-UMH)**, a mixed center of the CSIC and the Miguel Hernández University, in Spain, has managed to reconstruct in 3D with unprecedented cellular resolution the oxytocin and vasopressin circuits of the brain of a developing mouse. Alterations in these circuits could be at the base of mental disorders such as autism, anxiety and social aggressiveness or schizophrenia. This advance, carried out by researchers **Pilar Madrigal and Sandra Jurado** and published in the journal *Communications Biology*, has been possible thanks to the combination of techniques to make the brain transparent and high-resolution microscopy.

“Our in-depth analysis of the oxytocin-vasopressin circuit in the mouse brain has revealed that oxytocin and vasopressin have different dynamics throughout embryonic development. It is probable that these adaptations modulate the

functional properties of different brain regions according to their stage of development, contributing to the improvement of the neural circuits that are at the base of social behaviors ", explains Sandra Jurado, director of the Laboratory of Synaptic Neuromodulation and of the Cellular and Systems Neurobiology Unit of the Institute of Neurosciences.

With a very similar structure, oxytocin and vasopressin are two highly conserved neuropeptides in the evolutionary scale that are involved in the regulation of complex social behaviors such as maternal behavior or couple bonds.

Although it is unknown how oxytocin and vasopressin interact in the brain, numerous studies in animals and humans suggest that alterations in these circuits may be at the basis of mental disorders characterized by deficits in social interaction, such as autism, anxiety, and social aggressiveness or schizophrenia. "For us it has been very important to identify how these circuits are formed during brain development in mice, in order to detect potential alterations that could be related to social disorders", highlights Jurado, who has led the research.

Most of the studies carried out to date to characterize the expression of oxytocin and vasopressin projections have employed histological methods and *in situ* hybridization in sections of the brain that provide insightful information, but are difficult to extrapolate to circuit formation, three-dimensional in the brain.

Furthermore, most of the previous work has focused on the rat brain, although an increasing number of studies use the mouse as an experimental model, which highlights the need for more precise connectivity maps for this species of rat. common use in the laboratory.

Modulation of Social Behavior

Produced in the hypothalamus, the region of the brain responsible for coordinating functions essential for survival, oxytocin acts both as a hormone and as a neurotransmitter. This small 9 amino acid molecule plays an important role both in basic functions such as the osmotic balance in invertebrate species to complex behaviors such as reproduction and maternal behaviors in humans.

Although it is best known for increasing muscle contraction during childbirth, it also plays a very important role in reproductive and social behaviors. Thanks to this hormone we are able to maintain affective relationships with our peers. And one of the most primitive and strongest relationships in mammals is precisely the close relationship between a mother and her children. In addition, oxytocin is also popularly known as the love hormone, since it promotes social contact, partner preferences and subsequent attachment. In addition, it produces a feeling of security and well-being and reduces stress.

Similarly, vasopressin promotes social contact, mate preference, and attachment, modulates territorial behaviors against potential same-sex rivals, and increases sexual and reproductive attraction and behaviors.

The Social "Wiring"

In this study, Madrigal and Jurado have implemented the IDISCO + clarification technique, which allows removing a large part of the lipid (fat) content of the brain without damaging its structure to make it transparent. This method, in combination with fluorescent light sheet microscopy (*Light Sheet*), allows generating 3D reconstructions of the oxytocinergic and vasopressinergic systems of the entire mouse brain, from early development to adulthood, with high cellular resolution.

Thanks to this methodology, the researchers have been able to make a precise classification of the cells that synthesize oxytocin and vasopressin in deep nuclei of the brain, such as the hypothalamus. And they have observed that the different hypothalamic nuclei show marked differences in the expression of oxytocin and vasopressin during embryonic development. During the early stages of neurodevelopment there is a high presence of mixed cells (of oxytocin and vasopressin) that decays in most of the hypothalamic nuclei as in later stages.

"It is likely that these dynamic adaptations allow modulating the levels of oxytocin and vasopressin in different regions of the brain according to the stage of development, thus contributing to the improvement of the neural circuits that are at the base of social behaviors," the researchers highlight. These adaptations present differences between the brain of the mouse and the rat, so this study represents a new reference for researchers who study social behavior based on murine models, whose neurodevelopment shares many characteristics with the human brain.

Just as scientists now know that a deficiency of the Leptine, generates symptoms of **"Insatiable Hunger"** in people and respectively endogenous and exogenous obesity; it is also correlated to deficiencies of some digestive enzymes, **now the knowledge of these circuits will allow to prevent and to know the threshold over which human behavior becomes hostile and dangerous for itself and for society.**

Science is now moving closer and closer to vaccines or treatments for chemical imbalances that affect human behavior.

IT Capital Newsletter 26:

“Laboratory Visualizes the Brain Circuits Involved in Anxiety and Aggressiveness”

contacto@it-capital.com.mx

Video

<https://www.youtube.com/watch?v=sjT4HlNjNgI>

A History of Violence: Steven Pinker at TEDxNewEngland

Journalistic and Investigative Reference (Research References & Journal):

<https://www.nature.com/articles/s42003-021-02110-4> -Articulo Specification of Oxytocinergic and Vasopressinergic Circuits in the Developing Mouse Brain -Autoras: Maria Pilar Madrigal y Sandra Jurado -14 de Mayo de 2021.

Scientific reference:

Madrigal, M.P., Jurado, S. Specification of oxytocinergic and vasopressinergic circuits in the developing mouse brain. Commun Biol 4, 586 (2021). DOI:/10.1038/s42003-021-02110-4

Documents for Download:

Full Article SPA/ENG