Identificación del proyecto

Nombre del proyecto

INFLUENCIA DEL SEXO Y DEL GENOTIPO APOE EN LOS EFECTOS DE LA EXPOSICION PERINATAL AL PLAGUICIDA CLORPIRIFOS: IMPLICACIONES PARA TRASTORNOS DEL DESARROLLO

Expediente numero

PSI2017-86847-P

Descripción del proyecto

La exposición temprana a plaguicidas se ha asociado con trastornos del neurodesarrollo, aunque no se conocen los mecanismos implicados. El objetivo de este estudio es examinar la influencia de la exposición a dosis bajas del plaguicida clorpirifós (Cpf), sobre parámetros cerebrales y conductuales en ratones transgénicos C57BL/6 (Wild) y transgénicos apoE4. Dado que la edad de exposición puede influir en las alteraciones observadas, hemos diseñado tres estudios para explorar por separado la exposición prenatal, postnatal temprana y postnatal tardía. Estos tres períodos se diferencian en cambios morfológicos (migración, crecimiento de dendritas y plasticidad sináptica) y funcionales (maduración de sistemas GABA y glutamato) del sistema nervioso.

Para este estudió, se partirá de un total de 12 hembras gestantes en cada grupo de las distintas fases experimentales. Los grupos expuestos recibirán 1 mg/kg/dia de Cpf (en las madres mediante suplementación en la dieta o en las crlas por vía oral). Los periodos de tratamiento serán los siguientes: fase prenatal, las madres serán tratadas del dia 12 al dia 18 de gestación; fase postnatal temprana, las crias se tratarán del dia 4 al dia 9 postnatal; fase posnatal tardia, las crias se tratarán del dia 10 al dia 15 postnatal. Los distintos grupos en cada fase experimentales serán: Control-salvaje, Control-apoE4 transgénico; Salvaje-expuesto a Cpf y apoE4 transgénico-expuesto a Cpf. Se incluirán dos grupos más, sólo en el estudio de exposición prenatal un Control- Positivo salvaje y un Control-Positivo transgénico apoE4, en estos grupos las madres serán expuestas a Valproato el dia 13 de gestación, y serán utilizados como modelo de autismo.

Durante la lactancia, se estudiará el desarrollo general neuromotor y vocalizaciones. El dia postnatal 28 las crías se separarán de las madres y se agruparán de acuerdo a su sexo, genotipo y tratamiento para realizar las valoraciones conductuales en adolescentes y adultos. A los 35 y 90 días de edad se evaluará: la actividad general; las preferencias sociales y de novedad. A los 90 días de edad se realizará una prueba de memoria de reconocimiento de objetos. Además, se llevarán a cabo dos tratamientos de intervención (un tratamiento probiótico y uno farmacológico) en el grupo más afectado.

Las muestras cerebrales y de cerebelo se estudiarán histológicamente tanto para las exposiciones prenatales como postnatas tempranas en los dias 4 y 10 posnatal. Se estudiarán biomarcadores (niveles proteicos y expresión génica) del sistema GABAérgico (receptores GABA, KCC2 y NKCC1); glutamatérgico (Kainato, AMPA, NMDA, PSD95); vía de señalización de reelina (apoE2R y VLDLR, DAB 1, CamKII, reelina y apoE) y sistema colinérgico (VACh, ChAt, AChE, receptores muscarínicos y nicotinicos) en los dias postnatales 4,10, 15 Y 45. Los marcadores de inflamación se estudiarán a los 45 y 90 días. Las muestras fecales para estudiar la microbiota se recogerán después de los períodos de tratamiento y a los 90 días.

Los resultados obtenidos nos permitirán: 1) identificar vías específicas para alteraciones conducluales inducidas por Cpf; 2) establecer conexiones de exposición entre diferentes trastornos según la edad de exposición; 3) incrementar la información sobre las diferencias sexuales en los trastornos del desarrollo; 4) sugerir recomendaciones tanto a nivel de prevención como de intervención.

Financiación

Entidad financiadora

Ministerio de Economía, Industria y competitividad, Agencia Estatal de Investigación (AEI) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

Importe

84.700,00 €

Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). "Una manera de hacer Europa"