

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA HUMANAS



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

TESIS DOCTORAL

Antipsicóticos y plasticidad neuroglial. Estudio
inmunohistoquímico.

Alejandra Casadiego Cubides

2012



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E
HISTOLOGÍA HUMANAS

JUAN LUIS BLÁZQUEZ ARROYO Y M^a BELÉN PELÁEZ PEZZI, PROFESORES
TITULARES DE UNIVERSIDAD.

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado “Antipsicóticos y plasticidad neuroglial. Estudio inmunohistoquímico”, ha sido realizado por Dña Alejandra Casadiego Cubides bajo nuestra dirección.

Que el trabajo reúne, a nuestro juicio, suficientes méritos para que su autor pueda optar con él al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que a sí conste firmanos el presente en Salamanca, a 26 de septiembre de 2012

Fdo Juan Luis Blázquez

Fdo M^a Belén Peláez Pezzi

A mis padres, que comparten conmigo la ilusión de este trabajo

A Mario, por su compañía, comprensión y ayuda a lo largo de estos años

A Lucía

Este trabajo se ha extendido a lo largo de unos cuantos años de trabajo durante los cuales tuve la oportunidad de conocer a un buen número de personas a quienes agradezco de todo corazón la ayuda prestada.

A mis directores de Tesis, Profesores Juan Luis Blázquez y Belén Peláez.

A los miembros del Departamento de Anatomía e Histología Humanas de la Facultad de Medicina de Salamanca.

A los hoy desaparecidos Profesores Alfonso Ledesma y Francisco Pastor, que asistieron a los primeros esfuerzos.

Al Profesor Francisco Javier Martín Vallejo, por su contribución al análisis estadístico.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 ANTECEDENTES	2
1.1.1 Nociones básicas sobre la organización del Sistema Nervioso	2
1.1.1.1 Desarrollo embrionario	4
1.1.1.2 Características Histológicas. Las neuronas	5
1.1.1.3 Las células gliales	8
1.1.1.3.1 Astroglía	10
1.1.1.3.2 Oligodendroglía	12
1.1.1.3.3 Microglía	12
1.1.1.3.4 Una nueva visión sobre el papel de la glía	13
1.1.1.3.5 Otros datos sobre la biología y función de los astrocitos	17
1.1.1.3.6 Los astrocitos en las enfermedades neurológicas y psiquiátricas	24
1.1.2 Breve presentación anatómica de las regiones del SN objeto de este estudio	27
1.1.2.1 Corteza Prefrontal y Cingular	28
1.1.2.2 Hipocampo	31
1.1.2.3 Cuerpo Estriado y Núcleo Accumbens	33
1.1.2.4 Complejo amigdalino	36
1.1.2.5 Hipotálamo	37
1.1.3 Antipsicóticos. Acciones sobre el Sistema Nervioso	40

1.1.3.1 Síndrome neuroléptico	44
1.2 PLANTEAMIENTO	46
2. MATERIAL Y TÉCNICAS	52
2.1 Animal de experimentación. Grupos	53
2.2 Sacrificio de los animales. Inclusión de las muestras	56
2.3 Tinción inmunohistoquímica para la proteína glial fibrilar ácida	58
2.4 Tinción de contraste	59
2.5 Estudio y fotografiado de las muestras	59
2.6 Cuantificación de los astrocitos	60
3. RESULTADOS	61
3.1 Animales controles	68
3.1.1 Corteza dorsolateral	68
3.1.2 Corteza cingular	70
3.1.3 Estriado	73
3.1.4 Núcleo Accumbens	76
3.1.5 Hipocampo	79
3.1.6 Hipotálamo mediobasal	81
3.1.7 Complejo amigdalino	83
3.2 Animales tratados con clorpromacina (CPZ) y Haloperidol (HP)	84
3.2.1 Corteza dorsolateral	86
3.2.2 Corteza cingular	89
3.2.3 Estriado	92
3.2.4 Núcleo Accumbens	94

3.2.5 Hipocampo	97
3.2.6 Hipotálamo mediobasal	99
3.2.7 Complejo amigdalino	101
3.2.8 Resumen animales tratados con HP y CPZ	101
3.3 Animales tratados con Olanzapina, Risperidona y Ziprasidona	102
3.3.1 Corteza dorsolateral	104
3.3.2 Corteza cingular	107
3.3.3 Estriado	110
3.3.4 Núcleo Accumbens	112
3.3.5 Hipocampo	114
3.3.6 Hipotálamo mediobasal	117
3.3.7 Complejo amigdalino	119
3.3.8 Resumen animales tratados con OZP, RPD y ZSD	120
3.4 Cuantificación de los astrocitos	121
3.4.1 Análisis estadístico	122
3.4.1.1 Núcleo Accumbens	122
3.4.1.2 Corteza cingular	124
4 DISCUSIÓN	127
4.1 Justificación del modelo	128
4.1.1 ¿Por qué estudiar la reactividad a GFAP de los astrocitos después de un tratamiento con antipsicóticos?	129
4.2 Los astrocitos son células muy importantes en la función del SNC y pueden ser claves para entender la enfermedad mental	131

4.3 ¿Cómo interpretar las modificaciones en la reactividad a GFAP evidenciadas en el presente trabajo?	133
4.4 Una explicación para la gliosis tras el tratamiento antipsicótico	134
4.5 La activación de los astrocitos cambia su morfología	139
4.6 El marcaje de los pies terminales de los astrocitos	141
4.7 Hallazgos en animales controles	142
4.8 Hallazgos generales en animales tratados con antipsicóticos	143
4.9 Hallazgos relacionados con tratamientos concretos	148
4.10 Perspectivas de cara al futuro	149
5 CONCLUSIONES	151
6 BIBLIOGRAFÍA	155