

EDITORIAL

MITOCONDRIAS Y COMPORTAMIENTO

MITOCHONDRIA AND BEHAVIOR

Carmen Sandi¹

1. *Laboratory of Behavioral Genetics, Brain Mind Institute, École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Lausanne, Switzerland*

Las mitocondrias, tradicionalmente reconocidas por su papel esencial en el metabolismo energético de las células, están cobrando un nuevo -y quizás inesperado- protagonismo en el estudio del comportamiento y las enfermedades psiquiátricas. Este interés creciente se fundamenta en descubrimientos que revelan cómo estos organelos intracelulares no solo son vitales para las funciones celulares como la producción de ATP, la homeostasis iónica, el metabolismo de lípidos o las transducciones de señales, sino que sus funciones regulan, a su vez, circuitos neuronales involucrados en los comportamientos sociales, la ansiedad y las respuestas al estrés, entre otras conductas. Esta nueva línea de investigación no solo está redefiniendo nuestra comprensión de las bases neurobiológicas del comportamiento, sino también abriendo caminos para el desarrollo de innovadoras estrategias terapéuticas para el tratamiento de diversas psicopatologías (1,2).

Un grupo de investigaciones que ha sido clave en establecer un papel causal de las mitocondrias en la función cerebral y el comportamiento se enmarcó inicialmente en la investigación de la pregunta neurobiológica de cómo la ansiedad afecta la motivación. Responder a esta pregunta es importante ya que puede ayudar a profundizar nuestro entendimiento de las bases biológicas de la conducta y a esclarecer por qué la ansiedad constituye un factor de riesgo para la depresión, así como la comorbilidad entre ambas. Estos estudios pioneros, llevados a cabo en roedores, abordaron inicialmente la dinámica de la competición social, inspirados en la observación de que individuos —tanto humanos como ratas— con altos niveles de ansiedad suelen asumir roles subordinados en contextos competitivos, una condición vinculada también a una mayor vulnerabilidad a la depresión. Además, estos estudios ampliaron su foco para examinar comportamientos adicionales, como la capacidad de los sujetos para adoptar estrategias activas de afrontamiento ante la adversidad y su tendencia a preferir bebidas apetitosas, lo cual se interpreta como un indicador de la presencia o ausencia de anhedonia. El análisis se centró especialmente en el núcleo accumbens, una región crítica del estriado ventral que contiene neuronas espinosas medianas receptoras de dopamina, que constituyen un 95% de las células del núcleo accumbens y juegan un papel fundamental en la regulación de la motivación (3). Análisis de la morfología neuronal constataron que los animales ansiosos presentan menor

complejidad dendrítica en las neuronas espinosas medianas que, como consecuencia, están peor conectadas con los circuitos glutamatérgicos que inervan estas neuronas.

En una fase siguiente, estos estudios demostraron que la propensión de los animales ansiosos tanto a desarrollar subordinación, como a tener una capacidad reducida para esforzarse por salir de situaciones negativas, se debe a alteraciones tanto en la estructura como en las funciones de las mitocondrias de las neuronas espinosas medianas del núcleo accumbens. Las alteraciones estructurales detectadas en estos orgánulos mitocondriales en los individuos ansiosos se pueden describir como una especie de hinchazón, de forma que al microscopio electrónico o confocal se constata que ocupan una parte del citoplasma de las dendritas neuronales considerablemente mayor que en el caso de animales menos ansiosos (Figura 1). A nivel funcional, se vio que las mitocondrias de los animales ansiosos exhiben una reducción de su máxima capacidad respiratoria, así como de la consiguiente producción de ATP, al tiempo que presentan un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (3,4).

Ahondando en la identificación de proteínas específicas, estos trabajos descubrieron que los animales más ansiosos presentan niveles más bajos que los animales menos ansiosos de mitofusina 2 (MFN2) en las neuronas espinosas medianas. La MFN2 es una proteína que desempeña un papel fundamental en los procesos de fusión de las mitocondrias, que son importantes para, por ejemplo, responder a demandas de energía de la célula, así como para el mantenimiento de las interacciones que las mitocondrias establecen con el retículo endoplásmico. También observaron que la deficiencia en MFN2 en los animales ansiosos estaba en la base tanto de la atrofia dendrítica de las neuronas espinosas medianas como del nivel de conectividad de estas neuronas en circuitos cortico-estriatales funcionales, así como de su desventaja competitiva y su reducida capacidad de esforzarse para salir de condiciones adversas (4, 5). Así pues, estos estudios identificaron la variabilidad en la función mitocondrial y, particularmente, de la expresión de MFN2 en el núcleo accumbens, como un mecanismo novedoso para explicar las diferencias individuales observadas en comportamientos relacionados con la ansiedad, así como su comorbilidad con conductas ‘depresivas’.

Autor para la correspondencia

Carmen Sandi

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: secretaria@ranm.es

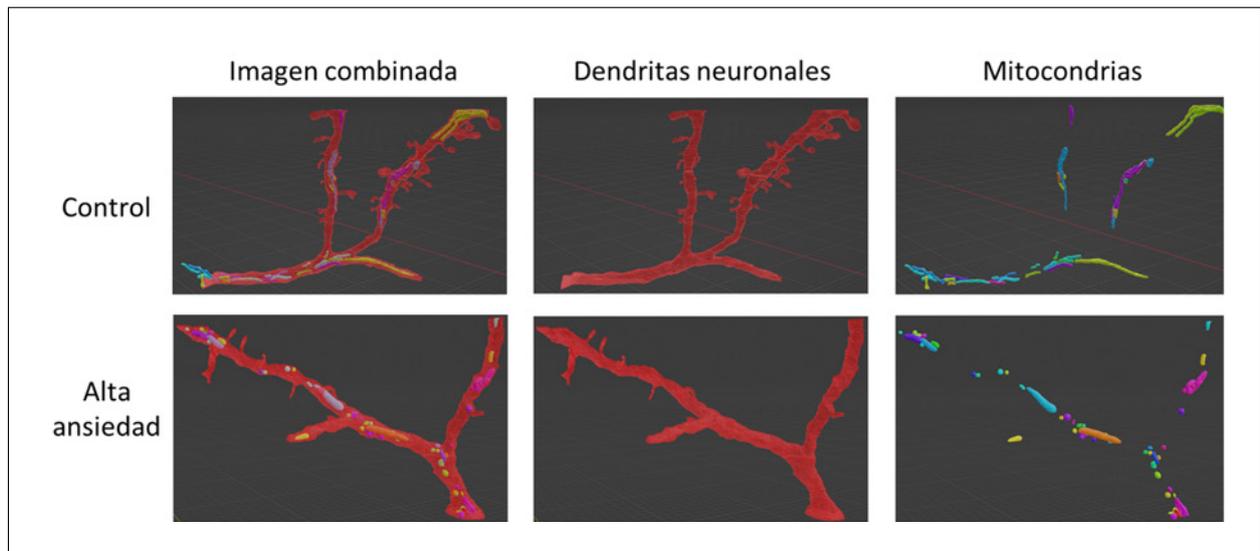


Figura 1. Reconstrucción representativa en 3D de dendritas de las células medianas espinosas del núcleo accumbens en un animal control (primera línea) y en un animal altamente ansioso (segunda línea). Las dendritas (rojo) contienen mitocondrias (diversos colores). Se observa una estructura más globular en las mitocondrias de los animales ansiosos.

Las investigaciones acerca de la relación entre el comportamiento y la función mitocondrial en los seres humanos se enfrentan a desafíos importantes, principalmente debido a la falta de acceso a medidas mitocondriales en el cerebro en vivo. No obstante, los hallazgos iniciales de estudios que utilizan medidas indirectas de la actividad cerebral y el metabolismo coinciden con la investigación en animales, indicando una conexión entre el metabolismo energético cerebral y las conductas de ansiedad y motivación. En efecto, trabajos realizados en seres humanos, utilizando la técnica de espectroscopía de resonancia magnética de protones ($^1\text{H-MRS}$), han revelado que los niveles de taurina en el núcleo accumbens están inversamente correlacionados con la ansiedad (6). Estas observaciones se alinean con hallazgos recientes que implican causalmente la disminución de la taurina en el organismo en los procesos de envejecimiento y senescencia celular, respaldando la idea de que la ansiedad y el estrés pueden acelerar estos procesos. Por su parte, también se ha constatado que los niveles de glutamina, y particularmente, un aumento en la relación glutamina/glutamato (7), así como los de glutatión (8) en el núcleo accumbens, están relacionados tanto con la disposición para realizar esfuerzo en tareas físicamente demandantes como con una percepción de que el esfuerzo realizado es menor. La glutamina es el principal precursor para la síntesis de glutamato, y este último, además del neurotransmisor excitatorio principal, es un precursor para la producción de glutatión. Entre las enzimas antioxidantes, el glutatión se destaca como el más importante en el cerebro, y se ha observado que niveles anómalos de este están asociados con trastornos relacionados con el estrés (9).

En conjunto, estos nuevos hallazgos concuerdan con la idea de que el cerebro, con su intensa demanda energética y su vulnerabilidad al estrés

oxidativo, es especialmente sensible a la disfunción mitocondrial (10). Por ejemplo, el estrés oxidativo, resultado de un metabolismo disfuncional, se activa en respuesta a los estresores de la vida, incluidos los psicosociales, contribuyendo a las disfunciones neurobiológicas subyacentes a diversos trastornos de salud mental, como la ansiedad y la depresión (9). Por otra parte, esta línea de investigación y sus resultados están propulsando la identificación de estrategias nutricionales dirigidas a la función mitocondrial como intervenciones clave para modular las funciones mitocondriales cerebrales y, consecuentemente, mejorar los problemas cerebrales y comportamentales asociados (2,9).

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Picard M., Sandi C. (2021) The social nature of mitochondria: Implications for human health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 120:595-610.
2. Ülgen D.H., Ruigrok S., Sandi C. (2023) Powering the social brain: Mitochondria in social behaviour. *Current Opinion in Neurobiology* 79:102675.
3. Hollis F., van der Kooij M.A., Zanoletti O., Lozano L., Cantó C., Sandi C. (2015) Mitochondrial function in the brain links anxiety with social subordination. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112:1111-1116.

- nal Academy of Sciences of the USA 112(50): 15486-15491.
4. Gebara E., Zanoletti O., Ghosal S., et al. (2021) Mitofusin-2 in the nucleus accumbens regulates anxiety and depression-like behaviors through mitochondrial and neuronal actions. *Biological Psychiatry* 89: 1033-1044.
 5. Ghosal S., Gebara E., Ramos-Fernández E., et al. (2023) Mitofusin-2 in nucleus accumbens D2-MSNs regulates social dominance and neuronal function. *Cell Reports* 42(7):112776.
 6. Strasser A., Xin L., Gruetter R., Sandi C. (2019) Nucleus accumbens neurochemistry in human anxiety: A 7 T 1H-MRS study. *European Neuropsychopharmacology* 29:365-375.
 7. Strasser A., Luksys G., Xin L., Pessiglione M., Gruetter R., Sandi C. (2020) Glutamine-to-glutamate ratio in the nucleus accumbens predicts effort-based motivated performance in humans. *Neuropsychopharmacology* 45:2048-2057.
 8. Zalachoras I., Ramos-Fernández E., Hollis F., et al. (2022) Glutathione in the nucleus accumbens regulates motivation to exert reward-incentivized effort. *Elife* 11:e77791.
 9. Zalachoras I., Hollis F., Ramos-Fernández E., et al. (2020) Therapeutic potential of glutathione-enhancers in stress-related psychopathologies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 114: 134-155.
 10. Picard M., McEwen B.S., Epel E., Sandi C. (2018) An energetic view of stress: Focus on mitochondria. *Frontiers in Neuroendocrinology* 49:72-85.

Si desea citar nuestro artículo:

Sandi C. Mitochondrias y comportamiento. An RANM. 2024;141(01): 9–11. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.ed01
