

Efecto de la restricción proteico-calórica sobre la plasticidad de la papila caliciforme de ratas, estudio transgeneracional

Flores Aviña Laura Gabriela¹, Acosta Chávez Jaime¹, Villagrán Uribe Jesús², Esquivel García Roberto¹, Bolaños-Jiménez Francisco³ y Mercado Camargo Rosalio¹✉

¹Laboratorio de Ecología de Interacciones Bióticas, Facultad de Biología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, Morelia Michoacán, México. C.P. 58060.

²Laboratorio de Genética de la Conservación, Centro de Investigaciones en Ecosistemas, Universidad Nacional Autónoma de México.

³Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad Morelia, Universidad Nacional Autónoma de México.

Resumen

El primer elemento en el procesamiento de la señal gustativa lo conforman las células gustativas que se agrupan para formar los corpúsculos gustativos que a su vez forman las papilas gustativas, las cuales se clasifican en caliciformes, foliadas y fungiformes. Recientemente se ha puesto de manifiesto la presencia de moléculas relacionadas con el desarrollo y funcionalidad del sistema gustativo como la adrenalina, acetilcolina y la serotonina (5-HT). Por otro lado, se ha reportado que la restricción proteico-calórica (RPC) durante el desarrollo embrionario de la rata conduce a un aumento permanente de la biosíntesis de la 5-HT. Resultados previos de nuestro laboratorio muestran cambios en la plasticidad de los corpúsculos gustativos en etapas postnatales tempranas en ratas sometidas a RPC, sin embargo, no se conoce si estos cambios están presentes en la etapa adulta y si se conservan en generaciones posteriores. Por lo que en el presente trabajo evaluamos cambios morfológicos de la papila caliciforme en ratas sometidas a RPC durante tres generaciones y el efecto de la recuperación alimenticia al nacimiento y al destete. Los resultados muestran cambios en el peso y talla de los animales con RPC; en los grupos recuperados al destete se observó un aumento significativo comparado con el grupo control. Se presentó hipertrofia de la papila caliciforme en los grupos recuperados al nacimiento y al destete. Además, los animales de la segunda y tercera generación presentaron alteraciones similares a sus ascendentes. Los resultados obtenidos sugieren que el estrés nutricional presente durante la etapa gestacional y durante el desarrollo de la rata induce cambios en la plasticidad morfológica de la papila caliciforme y el efecto se mantiene en generaciones continuas probablemente a través del efecto trófico de la 5-HT.

Palabras clave: Sistema gustativo, serotonina, programación epigenética.

Abstract

The first element of gustatory signal processes is made of gustative cells which are grouped and form taste buds; at the same time, this elements forms gustatory papillae which are classified in circumvallated, foliate and fungiform papillae. Recently it has been proposed the presence of molecules related with development and functionality of gustative system like adrenaline, acetylcholine and serotonin (5-HT). On the other hand, it has been reported in rats that protein-caloric restriction (PCR) during embryonic development increase permanently 5-HT biosynthesis. Previous results from our laboratory showed changes in the plasticity of taste buds in early postnatal development in rats under PCR conditions. However, it is unknown if these changes are present in the adult rat and if they are permanently present in later generations. So, the aim of the present work was to evaluate plasticity aspects of the circumvallated papilla in rats under PCR during three rat's generations and the effect of nutritional recovery after birth and weaning. Results showed changes related with weight and height in PCR groups; nevertheless the weaning recovered groups showed a significant increase as compared with the control group. Our results suggest that nutritional stress present during gestational stage and during development of the rat induces morphological changes in the plasticity of the circumvallate papillae and the effect is maintained in continuous generations probably through the trophic role of the 5-HT.

Key Words: Community ecology, plant chemical defense, herbivore assembly.

Introducción

El sistema gustativo tiene un papel importante en la vida y en el estado nutricional del individuo; es el responsable de la detección de varios componentes tóxicos o nocivos, asociados con los diversos sabores (Sugita M., 2006). Se compone de un tipo celular especializado denominado células gustativas, las cuales se encuentran localizadas en grupos de entre 50 a 100 células, for-

mando estructuras denominadas papilas gustativas (Chaudhari *et al*, 2010) las cuáles se clasifican en papilas fungiformes que se encuentran localizadas en la parte anterior de la lengua, papilas foliadas que se localizan en la parte lateral superior de la lengua y papilas caliciformes ubicadas en la zona posterior de la lengua (Mistretta *et al*, 2006). Los corpúsculos gustativos son la unidad funcional del sistema gustativo periférico; estos están formados por células especializadas denominadas células gustativas, las cuales morfológicamente se clasifican en cuatro tipos: tipo I, tipo II, tipo III y tipo IV, estas últimas también denominadas células basales (Wakisaka, 2005; Ishimaru Y., 2009).

Un gran número de moléculas han sido propuestas para ex-

✉ **Autor de Correspondencia:** Rosalio Mercado Camargo. Laboratorio de Neurobiología, Facultad de Químico. Farmacobiología, UMSNH. Av. Tzintzuntzan # 173 col. Matamoros. Morelia Michoacán C.P. 58240. Email: ros4212002@yahoo.com.mx

plicar los mecanismos que dirigen la transducción gustativa; la noradrenalina y la acetilcolina que son secretadas por las fibras nerviosas y modulan la respuesta de las células gustativas. El glutamato modula las secreciones aferentes provenientes de las células sinápticas del sistema gustativo y la 5-HT presenta un efecto parácrino entre las células gustativas, es secretada en una célula y actúa modulando la respuesta en una célula vecina, de esta manera se regula el proceso local de señalización en los corpúsculos gustativos (Lindemann, 2001).

Durante el desarrollo del sistema gustativo se ha identificado la expresión de genes que regulan la diferenciación celular, destacando factores de crecimiento, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofinas 3, proteínas morfogénicas óseas Bmp2 y Bmp4 (Zhang *et al.* 1997; Al-Hadlaq *et al.*, 2003; Kawasaki *et al.*, 2012; Patel and Krimm, 2012). Así mismo, un gran número de neurotransmisores han sido propuestos para explicar la sinapsis que ocurre en las células gustativas, entre los que destacan glutamato, acetilcolina, ATP y la 5-HT (Huang *et al.*, 2005).

La ontogenia del sistema gustativo dura toda la vida y éste sistema se considera maduro cuando se alcanza la totalidad de corpúsculos gustativos y se establecen las redes neuronales; tras analizar la expresión de los receptores serotoninérgicos 5-HT2B y 5-HT3, se puede aseverar que la expresión del RNAm para los anteriores receptores se expresa desde etapas tempranas postnatales y ésta expresión se presenta hasta la etapa adulta (a partir del día postnatal 60, P60) (Acosta-Chávez *et al.*, 2010).

A nivel de sistema nervioso central (SNC), la sinapsis generada entre los receptores de las células gustativas y las fibras aferentes primarias es mediada por múltiples sustancias, entre las que destacan ATP, Acetilcolina, Glutamato, algunos péptidos y neurotransmisores como la serotonina (5-HT), (Gutknecht *et al.*, 2012). La serotonina participa activamente en los procesos de desarrollo y diferenciación del cerebro, corazón e intestino (Mercado *et al.*, 1992).

La serotonina es un neurotransmisor el cual tiene un importante papel como modulador de diversos procesos fisiológicos como la señalización gustativa periférica, diferenciación celular, migración axonal y morfogénesis craneofacial. Se ha puesto en evidencia la expresión de las dos isoformas de la triptófano-5-hidroxilasa (TPH) durante etapas del desarrollo de la papila caliciforme en ratones. Al realizar ensayos de inmunohistoquímica para TPH se observó que ésta se localiza en células gustativas, así como en fibras nerviosas y en tejido epitelial contiguo a la papila caliciforme (Ortiz *et al.*, 2006).

La restricción proteico-calórica (RPC) o restricción alimentaria ocurre cuando los requerimientos corporales de proteínas, sustratos de energía o ambos no pueden satisfacerse por medio de la dieta. Este tipo de restricción incluye un gran espectro de manifestaciones clínicas cuya presentación depende de la intensidad relativa de la deficiencia de proteínas y/o calorías, de la gravedad, de las etapas donde esta ocurre, la duración de la deficiencia y su relación con otras afecciones nutricionales o infecciones. Su gravedad varía desde la pérdida de peso o el retraso del crecimiento hasta síndromes clínicos específicos que con frecuencia se relacionan con deficiencias de minerales y vitaminas (Albarrán-Bravo *et al.*, 2008).

La desnutrición per se tiene importantes repercusiones negativas,

si no conduce a la muerte en primera instancia; entre las principales consecuencias de la desnutrición se numeran la coexistencia de obesidad y sobrepeso; retraso en el crecimiento, el gasto energético es menor en pacientes desnutridos, lo que conlleva a un desequilibrio en las rutas metabólicas de oxidación de lípidos, adquiriendo de este modo, un mayor almacenaje de los mismos lo cual, altera la composición normal del cuerpo en cuanto a la disposición de biomoléculas, (reflejado en un aumento de talla) así como desarrollo de hipotiroidismo por reducción de la concentración de hormonas T3 y T4, entre otras muchas repercusiones metabólicas en el organismo. Por otro lado, se ha encontrado alta prevalencia de hipertensión arterial en niños, adolescentes y adultos con antecedentes de desnutrición; investigaciones en humanos y animales de experimentación muestran que la desnutrición intrauterina afecta el desarrollo de los riñones, donde se ha observado una disminución en el número de nefronas y glomérulos (Miñana *et al.*, 2007).

Se ha propuesto que la RPC activa la ruta biosintética de la 5-HT, lo cual se correlaciona con un aumento en la fracción libre de L-Trp en el plasma, la cual ingresa al cerebro a través de la barrera hematoencefálica y una vez captado por las neuronas serotoninérgicas estimula la síntesis de 5-HT. Animales desnutridos durante la vida fetal y que al nacer son sometidos a un esquema normal de nutrición, tuvieron aumentos somatométricos suficientes que les permitió alcanzar el crecimiento físico similar a los controles. Se sabe que al eliminar la restricción de nutrientes durante la vida intrauterina o postnatal y recuperar las células en proceso de crecimiento estas pueden continuar con su programa genéticamente determinado, siempre y cuando el medio nutricional y endócrino sea el óptimo, lo que les permite a estos animales una recuperación física completa (Manjarréz-Gutiérrez *et al.*, 1998).

Recientemente se ha propuesto que un completo desarrollo de la percepción sensorial y cognitiva está ligado a etapas tempranas del desarrollo embrionario, que se caracteriza por una amplia reprogramación epigenética entre las etapas de cigoto y mórula; lo cual implica pérdidas en la metilación del ADN y modificaciones en la acetilación de histonas (Varvarigou, 2010). Esta reprogramación epigenética puede ser transmitida a través de la línea germinal pero también se ve influenciada por señales externas como la presencia o ausencia de nutrientes y hormonas. Exposiciones prolongadas a dietas que influyen la remodelación de la cromatina y la metilación del ADN, pueden inducir cambios epigenéticos permanentes en el genoma (Desai *et al.*, 2007).

Se han registrado alteraciones en cuanto a la conducta alimenticia, tanto en pacientes con desnutrición, como en pacientes con una recuperación posterior a un estado de restricción. Se ha propuesto que las alteraciones epigenéticas pueden tener efectos a largo plazo incluso en las generaciones sucesivas (Kaput, 2004). Se ha demostrado que la alimentación materna con una dieta rica en metionina puede causar cambios epigenéticos y estos pueden transmitirse a la siguiente generación, lo que indica que la herencia epigenética inducida por la dieta no es imposible (Hochberg *et al.*, 2011).

Existe evidencia experimental del papel de la 5-HT como factor trófico en el sistema gustativo, así como la presencia de un sistema serotoninérgico presente en las papilas gustativas

(Acosta-Chávez *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 1995). Sin embargo se desconocen los posibles efectos de la RPC en la plasticidad de la papila caliciforme, en cuanto a modificaciones morfológicas en la papila; y si estos cambios se expresan en generaciones posteriores que han continuado su desarrollo bajo un esquema de RPC, así como si se han sometido a una recuperación nutricional. Dada la importancia que tiene la 5-HT en la regulación de múltiples funciones vitales, y la relación funcional de esta con el sistema gustativo aunado a los efectos epigenéticos de la RPC, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la plasticidad morfológica de la papila caliciforme en ratas con RPC y en condiciones de recuperación nutricional y determinar si el efecto permanece en tres generaciones sucesivas.

Materiales y Métodos

Para la realización del presente trabajo se eligieron ratas hembras nulíparas de la cepa Wistar, con un peso de $200\text{g} \pm 20\text{g}$, las cuales fueron mantenidas en condiciones estándar de bioterio, el cual está ubicado en la Facultad de Químico Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, siguiendo los protocolos vigentes para el uso de animales de investigación (NOM-062-ZOO-1999).

Para poder obtener las crías necesarias para implementar el esquema de restricción proteico-calórica, las ratas se sometieron a un periodo de adaptación en jaulas individuales, mientras se monitoreaban los parámetros de peso, talla y consumo de alimento, lo anterior con una duración de 15 días. Las ratas fueron divididas en dos grupos, el grupo control con alimentación ad libitum (CTRL) y el grupo con esquema de restricción proteico-calórica al 50% (RPC), el cual se determinó mediante el consumo de alimento de 10 ratas de la misma edad. Al término del periodo de adaptación, las ratas fueron apareadas con ratas macho. Transcurridos 3 días, en los cuales se vigiló la aparición del tapón vaginal, una vez identificado, se consideró a este día como día embrionario 0 (E0). El día de nacimiento de las crías se consideró como día postnatal 0 (P0). Al nacimiento las crías provenientes de madres CTRL y con RPC fueron separadas en cuatro grupos: Un grupo control, el grupo con RPC, un grupo con restricción proteico-calórica al nacimiento (RPC NAC), esto es, una vez que nacieron las crías a la rata madre se le sometió a restricción alimenticia y así continuaron su vida postnatal y un grupo recuperado al nacimiento, donde la rata madre se alimentó ad libitum una vez que nacieron sus crías (REC NAC). Trascurrido el tiempo de lactancia, (día postnatal 21, P21) se crearon 2 grupos adicionales, el grupo con RPC al destete (RPC DEST) el cual, se somete a la RPC al 50%, de igual manera que con los demás grupos con RPC y el grupo recuperado al destete (REC DEST), este último, proveniente de un grupo con RPC, a partir del día P21, se le proporciona alimento ad libitum.

Las etapas estudiadas en el presente trabajo fueron al tercer día posterior al nacimiento (P3), al día 14 después del nacimiento (P14), al destete (P21), a los 30 días postnatales (P30) y en la etapa postnatal de 60 días (P60); lo anterior para las crías provenientes de esta generación (Primera Generación); para las otras generaciones analizadas (Segunda y Tercera Generación), se utilizaron crías provenientes de la primera generación, las cuales una vez llegadas a la etapa adulta (P60) se sometieron nuevamente al

esquema, esto es, se conservaron los grupos originalmente creados y se sometieron a cruza, siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la primera generación. Una vez que las crías nacieron, se conservaron en el esquema de RPC hasta la etapa adulta, donde nuevamente, se seleccionaron las crías necesarias para analizar los grupos de estudio. De igual forma que con las ratas de primera generación, se procedió con las de segunda generación para obtener así, la tercera generación.

En cada etapa estudiada los animales se sacrificaron mediante lesión cervical, rápidamente se procedió a realizar disección de la lengua, la cual se colocó en una solución de paraformaldehído al 4% en un Buffer Salino de Fosfatos, PAF/PBS a 4°C durante 24 h. Posteriormente se realizó la crío protección durante 72 h con soluciones de Sacarosa/PBS, lo cual consistió en lavados de 24 h a 4°C en concentraciones del 10%, 20% y 30% respectivamente. Al finalizar la crío protección se llevó a cabo la disección de la papila caliciforme y se procedió a incluir la papila en un medio de inclusión sintético (OCT), conservando la papila a -70°C durante 24 h.

Para poder valorar los efectos de la RPC en la morfología de la papila caliciforme, se realizaron cortes histológicos utilizando un criostato perteneciente al laboratorio de patología del Hospital Civil de Morelia. Los cortes fueron realizados con un espesor de 16 μm , posteriormente los cortes fueron teñidos con la técnica de hematoxilina-eosina. (Abayomi *et al.*, 2009). Los cortes elegidos para la evaluación de la morfología, se seleccionaron en función del número total de cortes por papila, tomando la media y considerando ± 3 cortes secuenciales.

El estudio de la morfología se realizó utilizando el programa Motic Images Plus 2.0, mediante un microscopio digital, el cual, fue calibrado antes de su utilización. Se evaluaron los siguientes parámetros: Longitud de la papila, amplitud de la papila, longitud de la parte media de la papila, amplitud del tejido epitelial inferior izquierdo, amplitud del tejido epitelial inferior derecho y amplitud del tejido epitelial superior. Lo anterior se realizó con las muestras provenientes de la primera, segunda y tercera generación.

Para el análisis de los resultados se utilizó el programa GraphPad Prisma 4.0 en el cual se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y desviación estándar de los resultados experimentales, con lo que se determinó la naturaleza de los datos (cuasinormales); lo anterior justifica el uso del análisis de varianza, ANOVA, tanto de una como de dos vías para la comparación de las medias. La prueba de Tukey-Kramer se utilizó para determinar la significancia entre los grupos de estudio. Se aceptó significancia de $p \leq 0.05$.

Resultados

En la **Figura 1** se presentan los resultados concernientes al consumo de alimento, donde la segunda generación fue aquella donde se observó la varianza más evidente, en los grupos REC NAC y REC DEST; en la tercera generación, esos grupos disminuyeron su ingesta comparando con la primera generación, pero aun así, la ingesta es mayor en el transcurso de la segunda generación.

En lo relacionado al peso corporal, se presenta una tendencia que es continua en las tres generaciones: una disminución equitativa entre los grupos con restricción de hasta un 50% del

peso corporal, comparando con el grupo CTRL, y un aumento en el grupo REC DEST que supera los valores del grupo CTRL (Figura 2).

La comparación transgeneracional de la longitud céfalo-sacra (Figura 3) indica variación importante entre la primera y la segunda generación, pero esta variación es aún más evidente en la tercera generación; nuevamente la tendencia de presentar una disminución en los grupos con restricción se repite y los grupos recuperados tienden a aumentar sus valores.

La Figura 4 muestra los resultados de la medición del ancho de la papila caliciforme donde se presentó hipertrofia en los grupos recuperados.

En lo que se refiere a la longitud de la papila caliciforme, la Figura 5 muestra los resultados obtenidos, donde se observa una múltiple variación entre grupos sin embargo, los grupos que presentan una mayor afección son aquellos con RPC (RPC, RPC NAC y RPC DEST) en las 3 generaciones.

La relevancia de evaluar la amplitud del tejido epitelial de la papila caliciforme radica en el hecho de que es justamente en el epitelio donde se ubican los corpúsculos gustativos. En el presente trabajo no se encontraron diferencias entre generaciones en los grupos de estudio, solo se encontraron diferencias entre grupos, donde nuevamente los grupos con mayor afección son los grupos RPC (Figuras 6 y 7).

Las fotomicrografías de la papila caliciforme de ratas muestran de manera objetiva el grado de afección a la papila en un análisis transgeneracional, lo cual se viene explicando a través de los datos obtenidos de los experimentos realizados expresados en las gráficas anteriores, pero que son más fácilmente apreciables a través de las imágenes obtenidas de las muestras de estudio (Figura 8).

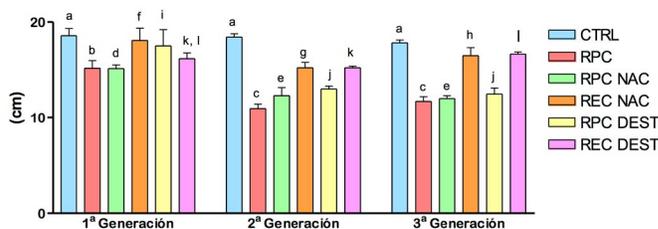


Figura 3.- Longitud céfalo-sacra en crías. Los valores de la gráfica corresponden a tres experimentos independientes. Letras iguales no muestran diferencia significativa, letras diferentes indican una diferencia significativa entre grupos, $p < 0.05$ Anova y Tukey-Kramer.

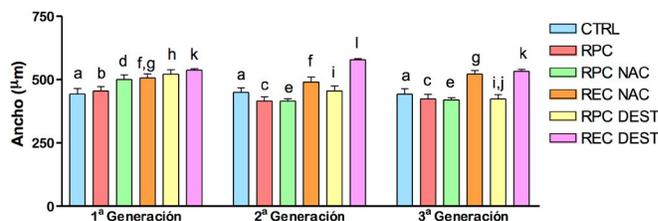


Figura 4.- Amplitud de la papila caliciforme en crías. Los valores de la gráfica corresponden a tres experimentos independientes por triplicado. Letras iguales no muestran diferencia significativa, letras diferentes indican una diferencia significativa entre grupos, $p < 0.05$ Anova y Tukey-Kramer.

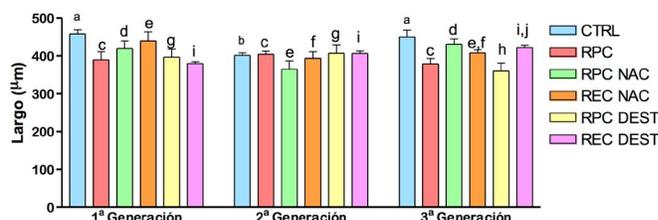


Figura 5.- Longitud de la papila caliciforme en crías. Los valores de la gráfica corresponden a tres experimentos independientes por triplicado. Letras iguales no muestran diferencia significativa, letras diferentes indican una diferencia significativa entre grupos, $p < 0.05$ Anova y Tukey-Kramer.

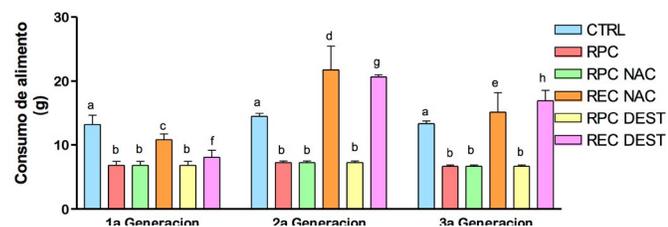


Figura 1.- Consumo de alimento en crías. Los valores de la gráfica corresponden a tres experimentos independientes. Letras iguales no muestran diferencia significativa, letras diferentes indican una diferencia significativa entre grupos, $p < 0.05$ Anova y Tukey-Kramer.

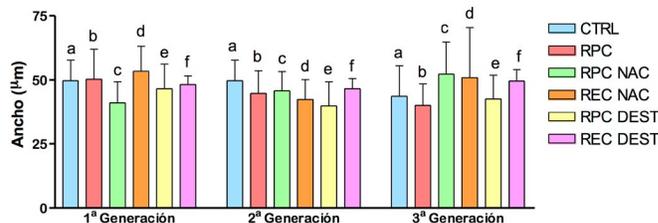


Figura 6.- Amplitud del tejido epitelial inferior izquierdo de la papila caliciforme en crías. Los valores de la gráfica corresponden a tres experimentos independientes por triplicado. Letras iguales no muestran diferencia significativa, letras diferentes indican una diferencia significativa entre grupos, $p < 0.05$ Anova y Tukey-Kramer.

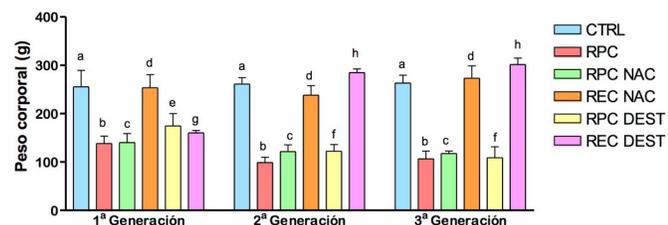


Figura 2.- Peso corporal en crías. Los valores de la gráfica corresponden a tres experimentos independientes. Letras iguales no muestran diferencia significativa, letras diferentes indican una diferencia significativa entre grupos, $p < 0.05$ Anova y Tukey-Kramer.

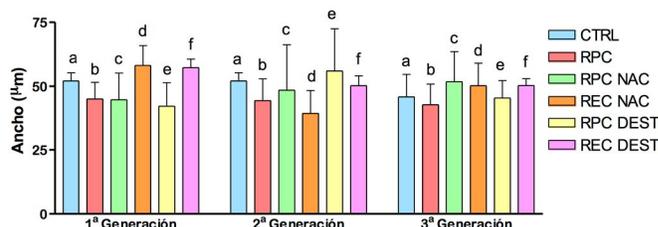


Figura 7.- Amplitud del tejido epitelial inferior derecho de la papila caliciforme en crías. Los valores de la gráfica corresponden a tres experimentos independientes por triplicado. Letras iguales no muestran diferencia significativa, letras diferentes indican una diferencia significativa entre grupos, $p < 0.05$ Anova y Tukey-Kramer.

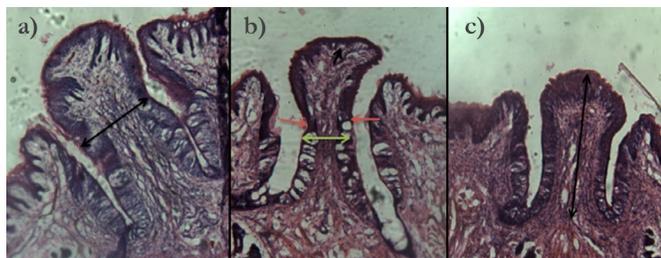


Figura 8.- Papilas caliciformes de ratas bajo el esquema de restricción proteico-calórica. a) Primera generación: La imagen muestra un estrechamiento de la parte superior de la papila caliciforme. b) Segunda generación: En la figura se aprecia una disminución drástica de la amplitud de la papila, así como de las dimensiones del tejido epitelial. c) Tercera generación: En la imagen se indica la disminución de la longitud de la papila caliciforme. Todas las imágenes corresponden al grupo RPC de las generaciones estudiadas.

Discusión

La restricción proteico-calórica (RPC) ocurre cuando los requerimientos corporales de proteínas y sustratos de energía no pueden satisfacerse por medio de la dieta. Para valorar los efectos de la desnutrición, se implementó un esquema de RPC al 50% y en condiciones de recuperación nutricional para evaluar si se presentan alteraciones implicadas con la desnutrición y si estas permanecen en tres generaciones sucesivas; se ha estudiado la presencia de efectos transgeneracionales en respuesta a cambios rápidos en la alimentación y estilo de vida, los cuales se asocian con epidemias de distribución mundial como lo son la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. Los resultados del presente trabajo muestran que en cuanto a los efectos de la RPC, son claramente notorios los cambios en lo que se refiere al peso corporal; en los grupos RPC, RPC NAC y RPC DEST, se presenta una disminución significativa respecto al control, con una tendencia a disminuir gradualmente a través de las generaciones. Lo anterior se ve sumamente ligado al hecho de que la restricción al 50% es considerablemente grave en un organismo.

Por otro lado, los grupos con recuperación nutricional (REC NAC y REC DEST), muestran un aumento en el peso corporal, que llega a igualarse e incluso a superar los niveles normales (obtenidos del peso de los grupos CTRL); lo anterior puede explicarse debido a que los anteriores son grupos que padecieron una RPC in útero, los cambios en la expresión de proteínas se ve afectada por la implicación de los nutrientes de la dieta en el flujo de información genética del ADN (Bloomfield, F., 2011).

Se han propuesto varias teorías para tratar de explicar los efectos de la RPC a largo plazo; la Teoría del desarrollo fetal de la enfermedad, más comúnmente conocida como la hipótesis de Barker (Barker and Hales, 1993), establece que una alteración in útero sería capaz de producir una programación anormal de diversos sistemas relacionados entre sí que se manifestaría en una etapa adulta y bajo condiciones específicas de crecimiento. Otra aseveración, la Hipótesis del fenotipo "Ahorrador" ("Thrifty"), donde Barker y Hales (1993) propusieron que la restricción fetal puede inducir adaptaciones fisiológicas y/o metabólicas en el feto para asegurar su adecuada alimentación y obtención de nutrientes para los órganos vitales (ej. cerebro) a expensas de otros órganos menos vitales (ej. páncreas).

En cuanto a las variaciones presentadas en la longitud céfalosacra, se aprecian alteraciones similares a lo ocurrido con el peso, sin embargo, es en la tercera generación donde se observan cam-

bios más evidentes; es decir, los grupos con RPC muestran una disminución en su mayoría homogénea entre ellos, y lo mismo sucede con los grupos recuperados (REC NAC y REC DEST) aunque después de 2 generaciones, estos grupos recibieron una alimentación ad libitum, no alcanzan los mismos niveles que presenta el grupo CTRL, lo que nos indica que los mecanismos compensatorios a los efectos de la desnutrición, no son eficientes y ese organismo no alcanza la talla normal. Numerosos estudios muestran que el retraso en el crecimiento en desnutridos es debido a una disminución de los niveles de la Hormona del Crecimiento (GH), la cual estimula el crecimiento y la reproducción celular; ocurre que se presenta una concentración elevada de la hormona, pero a la vez, se muestran bajos niveles en el factor de crecimiento insulínico (IGF), lo cual tiene lugar cuando el hígado presenta una resistencia a la GH, con lo que aumentan los niveles de esta hormona en plasma (Martins *et al.*, 2011). Con lo anterior, es posible apreciar los efectos de la desnutrición en etapas claves del desarrollo, lo que además conduce a un desequilibrio metabólico.

La relevancia fisiológica de la conexión funcional entre sistema gustativo y RPC, además del papel de la 5-HT, se ve reflejada en el hecho de que el consumo de alimento se modifica como consecuencia de la RPC, la cual es un promotor directo del desarrollo de enfermedades concernientes al Síndrome Metabólico, del mismo modo se puede considerar la predisposición a desarrollar en alguna etapa de la vida, trastornos alimenticios como anorexia y bulimia; debido a cambios en la preferencia hacia ciertos grupos de alimentos, como lo son aquellos con un alto porcentaje de carbohidratos y lípidos en su composición. Se puede suponer que alguno de los mecanismos que dirigen la conducta alimenticia a nivel de SNC, permanece alterado después de someterse a un régimen de RPC, como se ha visto tanto en roedores como en humanos (Ayres, C., *et al.*, 2012).

Estudios experimentales de animales bajo un esquema de restricción proteica muestran que la programación epigenética es la respuesta a estados de desnutrición gestacional para adaptarse a periodos críticos durante el desarrollo fetal y una permanente modificación fisiológica y metabólica para sobrevivir, como el aumento de tejido adiposo para garantizar energía al metabolismo (Miñana y Escobar, 2007).

Los hallazgos obtenidos tras la realización del presente estudio revelan que el estrés nutricional presente durante el desarrollo de la rata induce cambios en la plasticidad de la papila caliciforme y el efecto se mantiene en generaciones subsecuentes.

Agradecimientos: Trabajo parcialmente apoyado por CIC-U.M.S.N.H. 26.2 (2013), Ecos-Nord- ANUIES-Conacyt. M12-S01

Referencias

- Abayomi, T. A., Ofusori, D. A., Ayoka, O. A., Odukoya, S. A., Omosoto, E. A., Amegor, F. O., Ajayi, S. A., Ojo, G. B., and Oluwayinka, O. P. 2009. A Comparative Histological Study of the Tongue of Rat (*Rattus Norvegicus*), Bat (*Eidolon Helvum*) and Pangolin (*Manis Tricuspis*). *Int. J. Morphol.* 27(4):1111-1119.
- Acosta-Chávez, J., y Mercado-Camargo, R. 2010 Ontogenia de los receptores 5-HT2B y 5-HT3 en la papila caliciforme de rata. *Ciencia Nicolaíta*, No. *Especial*: 1-8.

- Albarrán-Bravo, S., Acosta-Chávez, J., Guzmán-Quevedo, O., Hernández-Rebollar, M., y Mercado-Camargo, R.** 2008 Implementación de un modelo de restricción proteico-calórico en ratas para el estudio del síndrome metabólico. *Biológicas*, 10: 79-86.
- Al-Hadlaq, S.M., Bradley, R.M., MacCallum, D.K., and Mistretta, C.M.** 2003 Embryonic geniculate ganglion neurons in culture have neurotrophin-specific electrophysiological properties. *Neuroscience*, 118: 145-159.
- Ayres, C., Agranonik, M., Portella, A.** 2012 Intrauterine growth restriction and the fetal programming of the Hedonic response to sweet taste in newborn infants. *Int. J. Pediatric*. 2012: 1-5.
- Barker, D.J., and Hales, C.N.** 1993. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduce fetal growth. *Diabetologia*, 36: 62-67.
- Bloomfield, F.H.** 2011. Epigenetic modification may play a role in the developmental consequences of early life events. *J. Neurodevelopmental Disord.* 3: 348-355.
- Chaudhari, N., and Roper, S.D.** 2010. The cell biology of taste. *J. Cell Biol.* 190 (3): 285-296.
- Desai, M., Babu, J., and Ross, M.** 2007. Programmed metabolic syndrome: prenatal undernutrition and postweaning overnutrition. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293: R2306-R2314.
- Gutknecht, L., Araragi, N., Merker, N., Waider, J., Sommerlandt, F., Mlinar, B., Baccini, G., Mayer, U., Proft, F., Hamon, M., Schmitt, A., Corradetti, R., Lanfumey, L., and Lesch, K.** 2012 Impacts of brain serotonin deficiency following TPH2 inactivation on development and Raphe neuron serotonergic specification. *PLoS ONE*, 7(8): e43157.
- Hochberg, Z., Feil, R., and Constancia, M.** 2011 Child Health, Developmental Plasticity and Epigenetic Programming. *Endocrine Rev.* 32: 159-224.
- Huang, Y. J., Maruyama Y., Lu K., Pereira E., and Roper, S. D.** 2005. Mouse taste buds release serotonin in response to taste stimuli. *Chem. Senses*, 30 (1): i39-i40.
- Ishimaru, Y.** 2009. Molecular mechanisms of taste transduction in vertebrates. *Odontology*, 97: 1-7.
- Kawasaki, K., Porntaveetus, T., and Oomen, S.** 2012. Bmp signalling in filiform tongue papillae development. *Archives of oral boil.* 57: 805-813.
- Kaput J.** 2004. Diet-Disease gene interactions. *Nutrition*, 20: 26-31.
- Kim, D.J., and Roper, S.D.** 1995. Localization of serotonin in taste buds: a comparative study in four vertebrates. *J. Comp. Neurol.* 353 (3): 364-370.
- Lindemann, B.** 2001. Receptor and transduction in taste. *Nature*, 443: 219-225.
- Manjarréz, G.G., Herrera, M.R., Hernández, Z.E., Manuel, A.L., González, R.M., y Hernández, J.** 1998. Elevación crónica de la síntesis de serotonina cerebral en rata adulta desnutrida in útero y recuperada nutricionalmente durante el amamantamiento. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 55 (11): 651-658.
- Martins. V.J.B., Toledo-Florencio, T.M.M., Grillo, L.P., et al.** 2011. Long lasting effects of undernutrition. *Int. J. environ. Res. Public Health*, 8: 1817-1846.
- Mercado, C.R., and Hernández, J.** 1992. A molecular recognizing system of serotonin in rat fetal axonal growth cones; Uptake and high affinity binding. *Develop. Brain Res.* 69:133-137.
- Miñana, S.M. and Escobar, C.** 2007 Increased Susceptibility to Metabolic Alterations in Young Adult Females Exposed to Early Malnutrition. *J. Biol. Scienc.* 3:12-19.
- Mistretta, C. M., and Hong, X. L.** 2006 Development of fungiform papillae: Patterned lingual gustatory organs. *Arch. Histol. Cytol.* 69 (4): 199-208.
- Ortiz-Alvarado, R., Guzmán-Quevedo, O., Mercado-Camargo, R., Haertle T, Vignes C., and Bolaños-Jiménez, F.** 2006. Expression of tryptophan hydroxylase in developing mouse taste papillae. *FEBS Letters*, 580: 5371-5376.
- Patel, AV., and Krimm, R.F.** 2012. Neurotrophin-4 regulates the survival of gustatory neurons earlier in development using a different mechanism than brain-derived neurotrophic factor. *Dev. Biol.* 365: 50-60.
- Sugita, M.** 2006. Taste perception and coding in the periphery. *Cell. Mol. Life Sci.* 63: 2000-2015.
- Varvarigou, A.** 2010. Intrauterine Growth Restriction as a Potential Risk Factor for Disease Onset in Adulthood. *J. Pediat. Endocrinol. & Metabol.* 23:215-224.
- Wakisaka, S.** 2005. Lectin histochemistry of taste buds in the circumvallate papilla of the rat. *Chem. Senses*, 30 (1): i46 – i47.
- Zhang, C., Brandemihl, A., and Lau, D.** 1997 BDNF is required for the normal development of taste neurons in vivo. *Neuroreport*, 8: 1013-1017.