

Evaluación preliminar del efecto de la inhibición PARP1 en un modelo murino de restricción de sueño y su potencial neuroprotector

Galadriel Huerta-Domínguez¹, Jesús Daniel Sánchez-López¹, María Regina Chong-Ortiz¹, Jimena Springall-Florescano¹, Victoria Urbina-Castillo¹, Sofía Elisa Nava-Prado¹, Mario Alberto Zetter-Salmon²

¹Universidad La Salle México, Facultad Mexicana de Medicina. Ciudad de México, México.

²Universidad La Salle México, Vicerrectoría de Investigación. Ciudad de México, México.

galadrielhuerta@lasallistas.org.mx, jd.sanchez@lasallistas.org.mx, mchong@lasallistas.org.mx, jimena.springall@lasallistas.org.mx, victoria.urbina@lasallistas.org.mx, es.nava@lasallistas.org.mx, mario.zetter@lasallistas.org.mx

Resumen. El deterioro cognitivo (DC) es un problema de salud pública que afecta a un importante número de personas en el mundo, y su incidencia es cada vez mayor. Entre sus múltiples causas (hereditarias y metabólicas), la restricción de sueño ha cobrado importancia en años recientes debido a que puede desencadenar múltiples alteraciones neurobiológicas y neuroinflamación, así como mal-adaptación al estrés. En este contexto, hemos desarrollado un modelo murino de restricción crónica intermitente de sueño (RS) en ratones CD1 adultos, con el fin de evaluar sus efectos en la conducta y neuroinflamación y de esta manera, evaluar fármacos con potencial neuroprotector. En este contexto, hemos probado la hipótesis de que la inhibición de la enzima poli ADP-ribosa polimerasa-1 (PARP-1) podría ser un mediador del daño neurocelular en estados de estrés oxidativo e inflamación asociados a la falta de sueño. Para ello, se realizó un estudio piloto, administrando un inhibidor selectivo de esta molécula, realizado por diseño *in silico*, que atraviesa la barrera hematoencefálica, con el fin de evaluar su potencial neuroprotector. Resultados preliminares indican que el fármaco es seguro en su administración intraperitoneal y que ejerce un efecto conductual positivo en ratones bajo RS intermitente subaguda (72 hrs). Más experimentos son necesarios para diseccionar sus efectos a largo plazo.

Palabras Clave: Neuroinflamación, prueba de suspensión de cola, depresión

1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

La restricción de sueño representa una problemática creciente de salud pública, especialmente relevante en poblaciones de adultos mayores, donde se ha vinculado con un incremento en el riesgo de deterioro cognitivo y enfermedades neurodegenerativas. En México se estima que el 45% de los adultos mayores (>65 años) presentan trastornos del sueño, incluido el insomnio en un 20% (Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 2021). Diversos estudios han evidenciado que la pérdida aguda del sueño puede desencadenar alteraciones en la plasticidad sináptica, activación glial, neuroinflamación y muerte celular (1). Estos efectos se han relacionado, entre otros mecanismos, con la producción de citocinas proinflamatorias de manera local y la activación de las células gliales; sin embargo, se desconoce el mecanismo mediante el cual la restricción de sueño induce inflamación. En este contexto, la enzima PARP-1 (Poli-adenil-ribosa-polimerasa-1) ha sido involucrada en distintos mecanismos de inmunomodulación, reparación de daño al ADN y muerte celular (PARP-thanatos)(2). La inhibición de PARP-1 representa un blanco terapéutico relevante dado el papel de esta molécula en múltiples vías que generan daño celular. En el sistema nervioso, existe evidencia de que PARP1 está asociado con la inducción del sueño de tal forma que la falta de sueño, incrementa la cantidad de PARP1, y como consecuencia, este induce la activación de la inflamación, vía el factor nuclear-Kappa B. Por esta razón, hipotetizamos que su inhibición en un contexto de restricción podría resultar en neuroprotección. El presente proyecto se orienta hacia la identificación de estrategias terapéuticas dirigidas a mitigar los efectos neurodegenerativos de la restricción de sueño, mediante la inhibición

farmacológica de PARP-1. En alineación con el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3: Salud y Bienestar, contribuimos a la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen daño neuronal asociado a la falta de sueño, con el objetivo de generar conocimiento científico que permita comprender, prevenir o retardar el desarrollo de DC y/o demencia que han sido asociadas al envejecimiento.

2 Objetivo

Evaluar la seguridad de la administración de un inhibidor de PARP-1 (iPARP), diseñado *in silico* en la universidad La Salle en ratones CD1 adultos, así como estudiar su posible efecto protector, a través de análisis conductuales (pruebas de conducta asociada a depresión, pruebas de memoria) y tisulares (neurohistología) inducidos por la restricción aguda del sueño en ratones.

3 Propuesta teórico-metodológica

El presente protocolo piloto empleó ratones CD-1 adultos (10 meses, ~40 g), una cepa outbred robusta utilizada comúnmente en estudios preclínicos por su variabilidad genética y tolerancia fisiológica, especialmente en toxicología y farmacología (3). Se indujo privación de sueño parcial durante tres días (6 h/día, 9:00–15:00 h) por medio de manipulación gentil (4) como condición desencadenante, ya reportada como inductora de conducta similar a ansiedad y depresión (5). En estos animales, se administró el inhibidor experimental de PARP-1 en dosis de 0.05 mL/día vía intraperitoneal durante el protocolo escogido por su potencial terapéutico en distintas áreas (6). Esta vía es estándar para distribución sistémica en roedores, y el volumen está dentro del rango seguro (<10 mL/kg) para ratones adultos (7).

Para evaluar posibles efectos conductuales tipo depresivos, se utilizó la prueba de suspensión de cola (TST), ampliamente empleada para cuantificar inmovilidad en estudios de antidepresivos (7). El registro de peso corporal y las observaciones de conducta diarias complementaron la evaluación del perfil de seguridad.

Las variables obtenidas fueron analizadas mediante gráfica (Figura 2) y tabla comparativa (Tabla 1) para determinar la significancia de los efectos del tratamiento.

4 Discusión de resultados

La administración del inhibidor PARP-1 (iPARP) no provocó alteraciones conductuales adversas ni pérdida significativa de peso, en general. Sin embargo, los ratones con RS tratados con el inhibidor presentaron mayor pérdida de peso, en comparación con el grupo control (Tabla 1). En la prueba de suspensión de cola (tail suspension test, TST), que evalúa conducta similar a depresión, el grupo tratado con el inhibidor mostró menor tiempo de inmovilidad, aunque sin alcanzar significancia estadística (Figura 2). Este hallazgo sugiere una menor susceptibilidad a los efectos neuroconductuales de la restricción de sueño, considerando que el experimento se repetirá con una *n* mayor (*n*=6, por grupo). En conjunto, los datos evidencian que los ratones con restricción de sueño presentan alteraciones conductuales y motivacionales más marcadas que los animales que recibieron el inhibidor, lo cual refuerza la hipótesis sobre el posible efecto de PARP-1 como una molécula mediadora frente a los efectos adversos subaguda del sueño (Tabla 1, fig. 1).

A futuro, explorar estos ejes podría permitir un abordaje más específico de blancos terapéuticos, diferenciando entre efectos metabólicos, inflamatorios o neurotróficos en función del momento del día, la fase del sueño o el estado de activación glial. Esta integración entre neuroinmunología, cronobiología y farmacología representa un enfoque novedoso y necesario en el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a trastornos del sueño.

5 Conclusiones y perspectivas futuras

Nuestros resultados preliminares indican que el inhibidor de PARP1 es seguro para administrarse en ratones CD1 adultos y que el modelo de RS es útil para evaluar el papel de PARP-1 como neuroprotector. La inhibición de PARP-1 redujo los efectos conductuales adversos, lo cual sugiere que podría ser una alternativa terapéutica. A futuro, se propone ampliar la N experimental, así como realizar análisis histológicos de neuroinflamación y poda sináptica. Este modelo experimental además provee de una plataforma para evaluar otros componentes o intervenciones que pudieran aminorar los efectos de la restricción de sueño y el deterioro cognitivo.

4 Referencias

1. Kincheski GC, Valentim IS, Clarke JR, Cozachenko D, Castelo-Branco MTL, Ramos-Lobo AM, et al. Chronic sleep restriction promotes brain inflammation and synapse loss, and potentiates memory impairment induced by amyloid- β oligomers in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1 de agosto de 2017;64:140-51.
2. Huang P, Chen G, Jin W, Mao K, Wan H, He Y. Molecular Mechanisms of Parthanatos and Its Role in Diverse Diseases. *Int J Mol Sci*. 30 de junio de 2022;23(13):7292.
3. Rehgi JE, Rahija R, Bush D, Bradley A, Ward JM. Immunophenotype of Spontaneous Hematolymphoid Tumors Occurring in Young and Aging Female CD-1 Mice. [Corrected]. *Toxicol Pathol*. octubre de 2015;43(7):1025-34.
4. Video: Privación crónica del sueño en cachorros de ratón mediante un manejo suave [Internet]. [citado 8 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.jove.com/es/v/58150/chronic-sleep-deprivation-in-mouse-pups-by-means-of-gentle-handling>
5. Daniele TM da C, de Bruin PFC, Rios ERV, de Bruin VMS. Effects of exercise on depressive behavior and striatal levels of norepinephrine, serotonin and their metabolites in sleep-deprived mice. *Behav Brain Res*. 14 de agosto de 2017;332:16-22.
6. Ke Y, Wang C, Zhang J, Zhong X, Wang R, Zeng X, et al. The Role of PARPs in Inflammation-and Metabolic-Related Diseases: Molecular Mechanisms and Beyond. *Cells*. 6 de septiembre de 2019;8(9):1047.
7. Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(4-5):571-625.

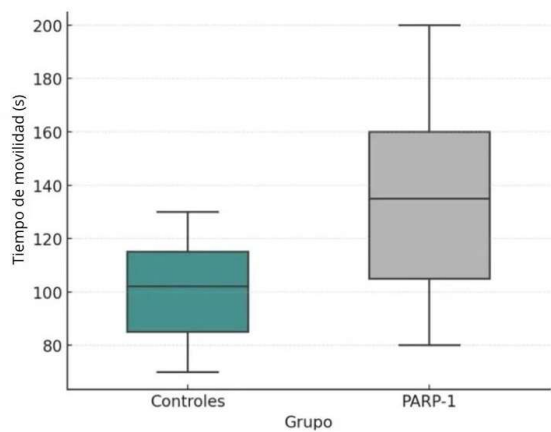


Figura 1. Resultados de Test de suspensión de cola. Tiempo de movilidad, como indicador de motivación. El grupo control (caja verde, n=3) mostro menor tiempo en movimiento vs experimental (caja gris, n=3) en el que algunos animales alcanzaron hasta 200 segundos en movimiento. No hay diferencia significativa ($p=0.486$, Prueba *t* de Student)

Tabla 1. Cambios en peso de ratones controles y experimentales

Grupo	Día 1	Día 2	Día 3
Control 1	41 gramos	42 gramos	42 gramos
Control 2	46 gramos	46 gramos	46 gramos
Control 3	41 gramos	42 gramos	42 gramos
Experimental 1	50 gramos	50 gramos	48 gramos
Experimental 2	48 gramos	48 gramos	46 gramos
Experimental 3	54 gramos	52 gramos	53 gramos

Tabla 1. Peso bruto de los ratones en los 3 días de administración del inhibidor de PARP, con una tendencia a la disminución de peso en los ratones que recibieron el fármaco experimental.