

FERNANDO GÁMIZ RUIZ
MARGARITA RIVERA SÁNCHEZ
(eds.)

ENCUENTROS EN NEUROCIENCIAS

VOL. VI



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**



Instituto de Neurociencias
Universidad de Granada

Granada, 2021

BIBLIOTECA CIENCIAS DE LA SALUD

© DE CADA CAPÍTULO, SUS AUTORES

© UNIVERSIDAD DE GRANADA

ENCUENTROS EN NEUROCIENCIAS

EDITORES

Fernando Gámiz Ruiz y Margarita Rivera Sánchez

EDITA

Editorial Universidad de Granada

Campus Universitario de Cartuja. Granada

FOTOCOMPOSICIÓN

M.^a José García Sanchis

DISEÑO CUBIERTA

Josemaría Medina Alvea

ILUSTRACIÓN DE CUBIERTA

Blanca Gutiérrez Martínez

ISBN: 978-84-338-6905-0

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

ÍNDICE

Relación de autores	9
Capítulo 1: Consecuencias epigenéticas de la exposición al alcohol durante el desarrollo: papel de los microARNs.	17
VÁZQUEZ-ÁGREDOS, A., GALLO, M.	
Capítulo 2: Papel de la neocorteza en la memoria de reconocimiento de sabores desde una perspectiva del desarrollo.	33
EXPÓSITO, A. N., GALLO, M.	
Capítulo 3: Aproximaciones terapéuticas innovadoras en la esclerosis múltiple.	73
SARROU, Y., RODRÍGUEZ-FERRER, J. M.	
Capítulo 4: Aspectos psicosociales en pacientes con fibromialgia y fibromialgia asociada a migraña.	109
GUAPACHA-BORRERO, L., PITA-CALANDRE, E.	
Capítulo 5: Evaluación de la contribución genética a la enfermedad de Parkinson.	127
ALCANTUD, J. L., RUZ C, PELEGRINA J., BANDRÉS-CIGA, S., BARRERO, F. J., VIVES, F., DURÁN, R.	
Capítulo 6: Saposina C en la Enfermedad de Parkinson: estructura y funciones.	151
RUZ C., BANDRES-CIGA, S., ALCANTUD, J. L., VIVES F., DURÁN, R.	

- Capítulo 7: El sistema opioide endógeno periférico participa en el efecto antinociceptivo de la pregabalina. 161
RUIZ-CANTERO, M. C., ARTACHO-CORDÓN, A., SANTOS-CABALLERO, M., BAEYENS, J. M., NIETO, F. R., COBOS, E. J.
- Capítulo 8: FTO gene, depression and obesity. 189
ZARZA-REBOLLO, J.A., MOLINA, E., RIVERA, M.
- Capítulo 9: Papel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la relación entre depresión y ejercicio físico. 213
GÓMEZ-HERNÁNDEZ, L., ZARZA-REBOLLO, J. A., MOLINA, E., PÉREZ-GUTIERREZ, A. M., RIVERA, M.
- Capítulo 10: Efecto del maltrato en la infancia sobre la depresión y la obesidad en la adultez: Resultados del estudio PISMA-Ep. 249
PÉREZ-GUTIÉRREZ, A. M., MOLINA, E., MOÑIZ, A. M., ZARZA-REBOLLO, J. A., GUTIÉRREZ, B., CERVILLA, J., RIVERA, M.
- Capítulo 11: Aprendizaje gustativo mediado por representaciones mentales como modelo animal traslacional en anorexia nerviosa: un estudio piloto. 279
VALERO, M., GALLO, M., GARCÍA-BURGOS, D.

RELACIÓN DE AUTORES

ALCANTUD, J. L., Instituto de Neurociencias Federico Olóriz. Centro de Investigación Biomédica, Granada.

ARTACHO-CORDÓN, A., Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad Granada.

BAEYENS, J. M., Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad Granada.

BANDRÉS-CIGA, S., Molecular Genetics Section, Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda.

BARRERO, F. J., Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Cecilio, Granada.

CERVILLA, J. A., Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

COBOS, E. J., Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad Granada. Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid.

DURÁN, R., Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Instituto de Neurociencias F. Olóriz, Universidad de Granada.

- EXPÓSITO, A. N., Departamento de Psicobiología. Instituto de Neurociencias. Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada. España.
- GALLO, M., Departamento de Psicobiología, Instituto de Neurociencias “Federico Olóriz”, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.
- GARCÍA-BURGOS, D., Departamento de Psicobiología, Instituto de Neurociencias “Federico Olóriz”, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.
- GÓMEZ-HERNÁNDEZ, L., Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.
- GUAPACHA-BORRERO, L., Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica, Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad de Granada.
- GUTIÉRREZ, B., Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.
- MOLINA, E., Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.
- MOÑIZ, A. M., Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.
- NIETO, F. R., Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad Granada.
- PELEGRINA, J., Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Cecilio, Granada.
- PÉREZ-GUTIÉRREZ, A. M., Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

PITA-CALANDRE, E., Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica, Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad de Granada.

RIVERA, M., Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

RODRÍGUEZ-FERRER, J. M., Laboratorio de Neurociencia Visual y Cognitiva. Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada.

RUIZ-CANTERO, M. C., Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad Granada.

RUZ, C., Instituto de Neurociencias Federico Olóriz. Centro de Investigación Biomédica, Granada.

SANTOS-CABALLERO, M., Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad Granada.

SARROU, Y., Laboratorio de Neurociencia Visual y Cognitiva. Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada.

VALERO, M., Departamento de Psicobiología, Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.

VÁZQUEZ-ÁGREDOS, A., Departamento de Psicobiología, Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.

VIVES, F., Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Instituto de Neurociencias F. Olóriz, Universidad de Granada.

ZARZA-REBOLLO, J. A., Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

*El estudioso es el que lleva a los demás
a lo que él ha comprendido*

Santo Tomás de Aquino (1224-1274)

Como ya viene siendo tradición desde que se puso en marcha esta iniciativa, el Instituto de Neurociencias “Federico Olóriz” de Granada publica un nuevo libro dentro de la serie “Encuentros en Neurociencias”. Esta colección, que se ha vinculado desde el principio a las Jornadas Científicas que el Instituto de Neurociencias celebra bianualmente desde el año 2010, pretende dar visibilidad a las principales líneas de investigación de nuestro Instituto, nutriéndose para ello, y edición tras edición, de los trabajos presentados en dichas Jornadas.

En esta ocasión, sin embargo, el sexto libro de la serie sale a la luz en circunstancias muy excepcionales. Debió haberse publicado tras la IX edición de las Jornadas Científicas del Instituto, programadas para mediados de marzo de 2020, coincidiendo con la celebración de la Semana del Cerebro. Esas Jornadas no llegaron a celebrarse. Se suspendieron días antes de su inicio debido a la expansión clara e inevitable de una pandemia que empezaba a causar estragos en Europa. En esos momentos nadie imaginaba todo lo que vendría después ni cómo nuestras vidas iban a cambiar para siempre.

Es bien sabido que los momentos de crisis pueden ser también momentos de oportunidades y ésta está siendo, sin duda, una oportunidad de aprender el valor de lo importante, de reconectarnos con los demás, de cuidarnos los unos a los otros más y mejor, de reinventarnos en multitud de facetas personales y profesionales. Es también una oportunidad para que el gran público sea consciente no sólo de la inmensa labor que realizan nuestros profesionales sanitarios sino

también nuestros científicos, quienes en una carrera contra-reloj y sin precedentes están consiguiendo hitos inimaginables hasta hace muy poco. La ciencia es, sin duda, una de las protagonistas de esta crisis. Gracias a ella estamos asistiendo a avances terapéuticos y preventivos espectaculares en tiempo récord y gracias también a la ciencia tenemos la certeza de que saldremos de esta crisis y ganaremos la batalla a la COVID-19.

Este libro compila una serie de trabajos de investigación que iban a ser presentados y defendidos por nuestros jóvenes investigadores en esas Jornadas que no llegaron nunca a celebrarse. Ellos representan a toda una nueva generación de científicos que vienen pisando fuerte y a los que, a pesar de las dificultades, animamos a que no pierdan nunca la pasión por su trabajo y a que sigan formándose y luchando por contribuir al avance del conocimiento científico. Ellos son nuestro futuro y a todos ellos va dedicado este libro.

BLANCA GUTIÉRREZ MARTÍNEZ
Directora del Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz"
Universidad de Granada

Capítulo 1

Consecuencias epigenéticas de la exposición al alcohol durante el desarrollo: papel de los microARNs

VÁZQUEZ-ÁGREDOS, A., GALLO, M.

RESUMEN

El consumo de alcohol está ampliamente extendido en la sociedad, siendo la droga más consumida en todo el mundo. A pesar de ser una droga socialmente aceptada, tiene graves consecuencias sobre la salud. Se ha comprobado que el alcohol interfiere en mecanismos epigenéticos tales como la metilación y acetilación del ADN y las histonas, adquiriendo cada vez más interés los pequeños ARNs no codificantes, conocidos como microARNs (miARNs) que regulan la expresión de una gran variedad de genes asociados al desarrollo y funcionamiento del cerebro. El alcohol puede alterar los patrones de expresión de estos miARNs provocando modificaciones permanentes en la expresión génica. Ya que muchos de estos miARNs están implicados en funciones de desarrollo cerebral tales como proliferación y diferenciación neuronal, formación de sinapsis, plasticidad sináptica y apoptosis, es de especial interés comprobar los efectos del alcohol en el desarrollo del sistema nervioso. En este capítulo se revisa la investigación relacionada con los cambios en los patrones de expresión de miARNs provocados por la exposición prenatal al alcohol y el consumo de alcohol durante la adolescencia.

INTRODUCCIÓN

El alcohol es la droga más consumida en el mundo. La OMS estima que en 2016 se consumieron 6,4 litros de alcohol puro per cápita en

todo el mundo. Además, cada año se producen 3 millones de muertes relacionadas con su consumo, representando un 5,3% de las defunciones en todo el mundo (1). En España el alcohol es también la droga más consumida con una tasa de consumo diario de un 7,4% de la población². Junto con el tabaco es la droga con un inicio en el consumo más temprano, situándose a los 14 años de media (2). En concreto, entre los jóvenes de 14 a 18 años, el 78% reconoce haber consumido bebidas alcohólicas en alguna ocasión en su vida y 6 de cada 10 afirma haber consumido alcohol en los últimos 30 días (3). Por otro lado, aproximadamente el 30% de las madres consumen alcohol en algún momento del embarazo (4) lo que puede desembocar en el Síndrome Alcohólico Fetal (SAF) o Trastornos del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF) caracterizado por defectos de desarrollo y crecimiento del cerebro, craneofaciales, cardiovasculares y esqueléticos y del comportamiento (5).

Si bien es evidente que el consumo de alcohol es una práctica habitual y socialmente aceptada, este consumo puede tener consecuencias graves en la salud de las personas. Al consumo de alcohol, se le atribuye la causalidad de más de 200 enfermedades. El efecto del alcohol sobre el funcionamiento normal de muchos órganos de nuestro cuerpo parece estar mediado en parte por la interferencia con mecanismos epigenéticos fundamentales para el desarrollo y funcionamiento normal del organismo y en especial del cerebro.

Por una parte, el alcohol modifica la actividad del ADN sin alterar su secuencia mediante una variedad de procesos que incluyen metilación y acetilación entre otros. Se ha comprobado que el alcohol provoca cambios en la metilación del ADN y las histonas en el sistema nervioso desde las primeras fases de desarrollo hasta la adolescencia y adultez (6). Efectivamente, el alcohol impide la metilación normal del ADN de las células progenitoras neurales afectando a la migración y diferenciación de éstas (7). La exposición repetida al alcohol en la adolescencia inhibe la actividad de la histona deacetilasa global (HDAC) y de la ADN metiltransferasa en la amígdala y en el núcleo de la base de la estría terminal (8). Por otro lado, en la adultez el alcohol también produce la inhibición de la HDAC, aumenta la acetilación de las histonas y aumenta la expresión de genes como *Bdnf* y *Npy* (9).

Por otra parte, otro de los mecanismos epigenéticos que regula la expresión génica en el cerebro depende de los microARNs (miARNs).

Los miARNs son pequeños ARN no codificantes, de 21 a 33 nucleótidos, que se unen a regiones no traducidas (UTRs) en los ARNm pudiendo regular la traducción y transcripción de casi dos tercios de todos los genes, considerándose, por lo tanto, los principales reguladores de la expresión génica (10). Se ha relacionado la participación de los miARNs con funciones clave para el desarrollo neuronal tales como la diferenciación celular, la apoptosis, y la plasticidad sináptica (11–14) y su alteración con diversas afecciones neurológicas y psiquiátricas entre ellas el consumo de alcohol y otras drogas (15). Se han encontrado que la exposición a alcohol prenatal parece alterar la expresión de diferentes miARNs en el cerebro en desarrollo (16). Específicamente, el alcohol altera los patrones de miARNs cuando se consume el alcohol en la adolescencia pudiendo persistir en la adultez (17), e incluso, se plantean como posibles biomarcadores de alcoholismo (18).

En este capítulo se pretende hacer una revisión de los cambios epigenéticos en miARNs que produce el consumo de alcohol en el cerebro en desarrollo, desde la exposición prenatal hasta el efecto de su consumo durante la adolescencia.

EXPOSICIÓN PRENATAL AL ALCOHOL Y MICROARN

El alcohol es un agente tóxico y teratogénico que puede provocar diferentes déficits de crecimiento y anomalías físicas si se expone al feto durante el embarazo. Sin embargo, el consumo de alcohol durante el embarazo es bastante común. En España se da especialmente el primer trimestre de embarazo cuando un 40,7% de las encuestadas afirman haber consumido alcohol; este porcentaje baja hasta el 23,1% en el segundo trimestre y 17,1% en el tercer trimestre (4). El consumo de alcohol, sobre todo en el primer trimestre, puede deberse a embarazos no planificados donde la madre aun no conoce que se encuentra embarazada. La exposición prenatal al alcohol puede afectar al desarrollo físico, cognitivo y comportamental del niño desarrollando SAF (19) o TEAF (5). Entre las características de esta afectación destaca la reducción en el tamaño y anomalías en la forma del cerebro, específicamente en estructuras como el cerebelo, los ganglios basales y el cuerpo calloso, además de una amplia gama de déficits neuropsicológicos que afectan al funcionamiento visoespacial, el aprendizaje verbal y no verbal, la atención y las funciones ejecutivas (5).

Desde 2007 se han relacionado los miARNs con los efectos teratogénicos de la exposición prenatal al alcohol. Sathyan, Golden y Miranda (15) fueron los primeros en identificar que el alcohol tenía un efecto sobre el patrón de expresión de diferentes miARNs. Identificaron cuatro miARNs, miR-9, miR-21, miR-153 y miR-335, en las neuronas corticales de embriones de ratón cuya expresión resultaba inhibida tras la exposición prenatal al alcohol (15). Además, encontraron que estos miARNs alterados estaban relacionados con el desarrollo del sistema nervioso: la inhibición de miR-21, por sí solo, resultaba en apoptosis de las células progenitoras neurales, mientras que la inhibición de miR-335 resultaba en proliferación; de esta forma la supresión de ambos explicaba la resistencia a la apoptosis que descrita en las células progenitoras neurales expuestas al alcohol (15). Por primera vez, se demostró que los miARNs podían estar implicados en los efectos de la exposición prenatal al alcohol, por lo que desde entonces se ha ampliado el conocimiento sobre el papel de los miARNs en el TAEF.

En la actualidad, se han desarrollado muchas investigaciones con diferentes modelos para intentar esclarecer el papel de los miARNs en la exposición prenatal al alcohol. En embriones de pez cebra se encontró que la exposición a 1 y 1,5% de alcohol incrementa la expresión de siete miARNs: miR-153a, miR-725, miR-30d, let-7k, miR-100, miR-738 y miR-732 (20). En este caso, la expresión de miR-153 aumenta y, por lo tanto, encuentran una mayor apoptosis, al contrario que en el estudio de Sathyan et al., (15). Estos resultados concuerdan con otros estudios que relacionan las alteraciones de miR-153 con la apoptosis (21,22). En ratones, la exposición prenatal a alcohol produce modificaciones de los niveles de expresión de miARNs en el cerebro específicos para cada trimestre de embarazo y estos cambios persisten en la adultez (23). Los miARNs alterados durante la exposición prenatal se dirigen a genes relacionados con el desarrollo de TEAF. Así, Pten (objetivo de mir-369-5p, mir-25 y mir-495) regula procesos de desarrollo neuronal, formación de sinapsis y plasticidad sináptica (24), Nmant1 (objetivo de mir-1224, mir-431 y mir-743a) protege contra la degeneración axonal (25), Slirk2 (objetivo de mir-17 y mir-200a) tiene un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de las neuronas (26) y Otx2 (objetivo de mir-152) relacionado con los cambios permanentes en el TEAF (27). Otros autores también encontraron que la exposición

prenatal al alcohol causa alteraciones en la expresión de miARNs en el cerebro y que éstas se mantienen en la adultez (28). En concreto, se ha descrito la alteración de la expresión de 20 miARNs de los cuales 6 están implicados en los efectos a largo plazo encontrados en la adultez: miR-146b, miR-208b, miR-302c, miR-335, miR-449 y miR-455 (28).

Además, los miARNs pueden estar localizados en pequeñas vesículas extracelulares unidas a la membrana de la célula. Tseng et al., (29) analizaron estas vesículas de células progenitoras neurales expuestas a alcohol. Encontraron diferencias en los niveles de expresión de 53 miARNs entre las vesículas de aquellas expuestas al alcohol y las controles siendo, miR-140-3p el más significativamente sobreexpresado (29). Esta sobreexpresión puede aumentar la proliferación normal de células progenitoras neurales, desencadenando una maduración astrocítica anormal que se ha asociado a la exposición prenatal al alcohol (30) y en la aparición de deformidades en la materia blanca características del TEAF (31).

Uno de los problemas del TEAF es que normalmente no se diagnostica o se diagnostica tarde si no se tiene conocimiento de que la madre haya consumido alcohol durante el embarazo. Existen varios estudios que han descrito patrones alterados de miARNs en plasma de hembras y mujeres embarazadas. Estos hallazgos podrían servir para identificar biomarcadores del consumo de alcohol en el embarazo y de posibles alteraciones en el feto debido a la exposición prenatal al alcohol. Balaraman et al., (32) con un modelo de "binge drinking" en ovejas embarazadas, encontraron diferencias en el patrón de miARNs en plasma, tanto en las madres como en su descendencia expuestas al alcohol. Observaron que la expresión de miR-9, miR-15b, miR-19b, y miR-20a aumentaban en las madres mientras que disminuían en los corderos expuestos al alcohol y ambos patrones eran diferentes de las hembras embarazadas y corderos no expuestos al alcohol³². En 2016, los mismos autores identificaron 11 miARNs (miR-222-5p, miR-187-5p, miR-299-3p, miR-491-3p, miR-885-3p, miR-518f-3p, miR-760, miR-671-5p, miR-449a, miR-204-5p, miR-519-3p) elevados en el plasma de mujeres embarazadas con una alta exposición al alcohol (18). Junto con el nivel socioeconómico y la historia de fumadoras, los niveles de estos miARNs fueron capaces de predecir el grupo al que pertenecen las embarazadas y su descendencia (alta exposición con alta afecta-

ción, exposición sin afectación, y no exposición) (18). Otro grupo de investigación ha encontrado alteraciones en 55 miARNs en el plasma de mujeres embarazadas que han consumido alcohol durante el embarazo, de los cuales identificaron 10 como los más importantes para discriminar entre los dos grupos (miR-122, miR-126, miR-216b, miR-221, miR-3119, miR-3942-5p, miR-4704-3p, miR-4743, miR-514b-5p, y miR-602) (33). En conjunto, estos resultados muestran patrones de expresión miARNs que pueden ser útiles como biomarcadores del consumo de alcohol en mujeres embarazadas e incluso identificar alteraciones en su descendencia. Además, muchos de estos miARNs están implicados en el desarrollo normal del cerebro en el embarazo, pudiendo servir también como diana terapéutica para favorecer un desarrollo normal.

Aunque los efectos de la exposición al alcohol durante el embarazo pueden ser permanentes hasta la vida adulta, hay estudios que muestran que las alteraciones en miARNs pueden ser atenuadas o incluso reversibles. La exposición temprana al alcohol (de PD1 a PD4) altera los patrones de expresión de miARN del hipocampo. Sin embargo, la suplementación con colina normaliza este patrón de miARN en el hipocampo expuesto al alcohol (34). Esto concuerda con los resultados de otros autores que encuentran que la suplementación con colina puede mejorar los efectos físicos (35) y cognitivos de la exposición prenatal al alcohol en la adolescencia (36) y en la adultez (37). Además, el enriquecimiento social (alojar ratas expuestas al alcohol con ratas de control no manipuladas) puede revertir los déficits de motivación social observados en ratas adolescentes producidas por la exposición prenatal al alcohol (38). Los mismos autores más tarde, encontraron que el enriquecimiento social, revertía la alteración de miARNs causada por la exposición prenatal al alcohol en la amígdala y en el estriado ventral (39). En concreto, aproximadamente un 45% de los miARNs que se alteraron por la exposición al alcohol en la amígdala y estriado ventral, se revertían tras el enriquecimiento social (39). Entre los miARNs revertidos encontraron algunos involucrados en la función sináptica y la señalización intracelular, así como la regulación del ciclo celular y el desarrollo del cerebro, como, por ejemplo, miR-222-3p que promueve la proliferación de neuronas y miR-384-5p un indicador de neurotoxicidad (39).