Investigación en **NEUROCIENCIAS** *y sistemas complejos*

SILVIA KOCHEN, LUCIANA D'ALESSIO Y PAULA N. GONZÁLEZ
Compiladoras

CUADERNOS DE INVESTIGACIÓN

Universidad Nacional ARTURO JAURETCHE

Universidad Nacional
ARTURO JAURETCHE

Kochen, Silvia
Investigación en neurociencias y sistemas complejos / Silvia Kochen ;
compilado por Luciana D´Alessio ; Paula González N. - 2a ed . - Florencio Varela :
Universidad Nacional Arturo Jauretche, 2018.
Libro digital, PDF - (Cuadernos de Investigación)

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-3679-23-0

1. Neurociencias. I. D´Alessio, Luciana, comp. II. González N., Paula, comp. III. Título.
CDD 616.89

Universidad Nacional ARTURO JAURETCHE

Universidad Nacional Arturo Jauretche
Rector: **Lic. Ernesto Fernando Villanueva**

Directora del Centro de Política Educativa: Lic. María Gabriela Peirano
Coordinadora de la Unidad de Gestión de la Investigación: Mg. Dolores Chiappe

Coordinación editorial: Gabriela Ruiz
Diseño de tapa y maquetación: Editorial UNAJ
Correctora: Victoria Piñera

© 2018, UNAJ
Av. Calchaquí 6200 (CP1888)
Florencio Varela Buenos Aires, Argentina
Tel: +54 11 4275-6100
editorial@unaj.edu.ar
www.unaj.edu.ar

Este libro fue seleccionado, con referato externo, en la Convocatoria
de Publicaciones de Obras inéditas 2017, realizada por la UNAJ.

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11.723
Impreso en argentina

Universidad Nacional Arturo Jauretche

Investigación en **NEUROCIENCIAS** *y sistemas complejos*

SILVIA KOCHEN,
LUCIANA D'ALESSIO
PAULA N. GONZÁLEZ
Compiladoras

CUADERNOS DE
INVESTIGACIÓN

ÍNDICE

Presentación **9**

Introducción **11**

Capítulo 1. La influencia de la nutrición sobre el desarrollo del cerebro: apuntes de una investigación basada en modelos experimentales y neuroimágenes. *Jimena Barbeito Andrés, Paula N. González y Valeria Bernal* **25**

Capítulo 2. Mejorando nuestras memorias durante la vigilia y el sueño. *Cecilia Forcato y Julia Carbone* **41**

Capítulo 3. Reconocimiento emocional auditivo y visual en pacientes con epilepsia: protocolo de estudio y resultados preliminares en una población normal autóctona. *Mónica Fernández Lima, Laura Scévola, Silvia Oddo, Brenda Giagante, PatriciaSolís, Silvia Kochen, Luciana D'Alessio* **61**

Capítulo 4. Correlatos neuronales de la percepción y la memoria visual. Registro de neuronas individuales corticales en humanos. *Belén Gori, Hernán Rey, Santiago Collavini, Claudia Múnera, Fernando Chaure, Mónica Fernandez Lima, Pablo Seoane, Eduardo Seoane, Rodrigo Quian Quiroga y Silvia Kochen* **81**

Capítulo 5. Plasticidad cerebral en epilepsia: ¿Qué podemos aprender mediante el estudio del procesamiento de la prosodia emocional? *Lucía Alba-Ferrara, Luciana D'Alessio y Silvia Kochen* **101**

Capítulo 6. Procesamiento del lenguaje en el hemisferio derecho. Análisis del discurso en epilepsia del lóbulo temporal. *Carolina Lomlomdjian, Verónica Terpiluk, Romina Prestupa, Claudia Múnera, Patricia Solís y Silvia Kochen* **119**

Capítulo 7. Envejecimiento y cognición. Diagnóstico precoz orientado a la prevención del deterioro cognitivo. *Julieta Lisso, Zulma Sevillano, Nancy Medel, Patricia Solís y Silvia Kochen* **139**

Bibliografía **148**

Anexo I **150**

Anexo II **157**

Sobre los autores **168**

CAPÍTULO 1

La influencia de la nutrición sobre el desarrollo del cerebro: apuntes de una investigación basada en modelos experimentales y neuroimágenes

JIMENA BARBEITO ANDRÉS, PAULA N. GONZÁLEZ Y VALERIA BERNAL

Resumen

La restricción nutricional está entre los factores ambientales más influyentes en el desarrollo cerebral. A continuación, nos enfocamos en las preguntas: ¿cómo afecta la malnutrición materna crónica al desarrollo del cerebro durante las etapas tempranas de la vida?, ¿en qué medida distintas regiones del cerebro son sensibles a los efectos de esta restricción nutricional? Para responder estas cuestiones presentamos un diseño de investigación basado en un modelo experimental e imágenes de alta resolución. Nuestros resultados muestran que el crecimiento del cerebro bajo condiciones de estrés nutricional está menos afectado que el crecimiento corporal y que las distintas estructuras del cerebro responden de manera diferencial ante este factor.

Palabras clave: restricción nutricional crónica, imágenes por resonancia magnética, tomografía computada , corteza cerebral.

Desarrollo del sistema nervioso central y ambiente: el factor nutricional

Durante la vida intrauterina o prenatal, las estructuras que van a dar origen a nuestro cerebro comienzan a formarse en la tercera semana de

gestación para continuar, a través de una secuencia precisa de pasos, que se extiende, incluso, hasta la adolescencia. A lo largo de este amplio lapso temporal, los procesos del desarrollo traducen las instrucciones contenidas en los genes de cada individuo en estructuras con morfologías y funciones específicas. Mientras tienen lugar estos procesos del desarrollo, el medio ambiente –tanto el materno como el exterior– aporta estímulos que afectan en distinta magnitud.

Es durante lo que llamamos "períodos críticos del desarrollo" cuando las condiciones ambientales tienen mayores efectos, ya que en esos momentos tienen lugar eventos que, por la naturaleza secuencial y programada del desarrollo, no pueden ser revertidos ni ocurrir en un período posterior (Morgane et al., 1993). Por ejemplo, la neurogénesis embrionaria, es decir, el proceso por el cual nacen nuevas neuronas que, luego, migran para poblar las distintas estructuras de nuestro cerebro, está acotada temporalmente y ocurre solo en un lapso de tiempo particular que termina poco después del nacimiento.

Dentro de los factores ambientales, la malnutrición causada por la ingesta de una cantidad insuficiente de macro y micronutrientes constituye la mayor influencia sobre el desarrollo cerebral (Isaacs, 2013; Morgane, 2002; Walker, 2005). El cerebro es uno de los órganos más costosos en términos metabólicos: en humanos adultos, aun cuando representa tan solo un 2% de la masa corporal, el consumo energético de los tejidos cerebrales es de aproximadamente el 20% de la tasa metabólica basal, es decir, del gasto energético total que el cuerpo realiza precisa para funcionar (Isler y Van Schaik, 2006; Mink, Blumenschine y Adams, 1981). Aunque esta cifra pueda parecer elevada, es aún más sorprendente si consideramos cuál es el consumo energético del cerebro durante las primeras etapas de vida: en un recién nacido cerca de un 74% de la energía total consumida es utilizada para sostener metabólicamente el cerebro. Pero, además de la elevada demanda energética, el cerebro en desarrollo requiere una serie de componentes estructurales para su formación y funcionamiento (Cunnane y Crawford, 2014). Es decir que no solo se debe proveer el "combustible", sino también los "ladrillos" necesarios para su formación. Un ejemplo de esto último es el consumo en la dieta

de algunos ácidos grasos esenciales para la síntesis de compuestos que forman las membranas de las células nerviosas.

De lo anterior se desprende que el cerebro sería un órgano vulnerable en contextos ambientales desfavorables en los que los aportes nutricionales no están garantizados. Ya fue observado hace varias décadas que cuando se produce un retraso del crecimiento durante la gestación, debido al aporte deficiente de oxígeno y nutrientes por insuficiencia placentaria o malnutrición materna, el peso corporal al nacimiento es relativamente bajo en comparación con el diámetro de la cabeza (Cohen, Baerts y Van Bel, 2015; Miller, Huppi y Mallard, 2015). Es decir que el crecimiento del cuerpo, en general, está más afectado que el de la cabeza y, especialmente, que el del cerebro. Distintos estudios mostraron que ante una insuficiencia en la recepción de oxígeno por parte del feto, se producen cambios en los vasos sanguíneos y en la placenta que incrementan el transporte de sangre oxigenada y rica en nutrientes de la madre a su hijo. También se ha observado que en el feto se produce un aumento del flujo en los vasos que conducen la sangre a la cabeza en detrimento de otras regiones del cuerpo (Miller, Huppi y Mallard, 2015). Estas respuestas mostrarían que el crecimiento de nuestro cerebro está relativamente "protegido" ante condiciones adversas (Kramer et al., 1989). Sin embargo, es muy probable que este mecanismo tenga limitaciones y que, ante ciertas situaciones, no sea posible amortiguar los efectos de la restricción de crecimiento. De hecho, existe una extensa literatura que documenta la vinculación entre la deficiencia nutricional temprana con alteraciones en el desempeño de funciones cognitivas, lo que indica que el cerebro puede ser especialmente afectado en períodos claves de la vida (Dewey y Begum, 2011; Kar, Shobini y Chandramouli, 2008; Noble et al., 2015; Nyaradi et al., 2013).

En síntesis, las preguntas de investigación que guían nuestro trabajo pueden ser resumidas de la siguiente forma: ¿cómo afecta la restricción nutricional el desarrollo del cerebro durante las etapas tempranas de la vida?, ¿en qué medida distintas regiones del cerebro son sensibles a los efectos de la restricción nutricional?

Modelos experimentales para estudiar la influencia de factores ambientales sobre el cerebro

Para abordar la pregunta sobre cómo impacta la restricción nutricional en el desarrollo, realizar un estudio basado en datos obtenidos de poblaciones humanas presenta ciertas limitaciones. El efecto específico de factores nutricionales resulta difícil de aislar de otras variables socioambientales (como el acceso a servicios de salud) que podrían también influir en el desarrollo del cerebro. Además, existen limitaciones para el análisis de modificaciones a nivel celular que solo pueden ser abordadas mediante el empleo de técnicas invasivas cuyo uso en humanos está restringido a estudios *postmortem*. En tal sentido, los estudios experimentales con animales modelo ofrecen una alternativa para estudiar de manera controlada el efecto específico de la nutrición sobre el desarrollo del cerebro a distintos niveles. Si bien este tipo de diseño de investigación resuelve parcialmente los problemas que mencionamos antes, la pregunta que sobreviene es cuán informativo es un trabajo realizado con animales de laboratorio sobre lo que ocurre en nuestro cerebro ante situaciones similares. En los siguientes párrafos, nos detenemos en este punto, ya que es un aspecto fundamental de los estudios experimentales.

Desde los comienzos de la neurociencia experimental, se han utilizado distintos tipos de animales modelo. Se trata de especies de las cuales se conoce con altísimo nivel de detalle su composición genética, las condiciones en las que pueden vivir y reproducirse, su comportamiento y su anatomía, entre otros muchos aspectos. Dentro de los animales modelo más usados se encuentran algunos roedores y, en particular, el ratón doméstico *(Mus musculus)*. Al comparar el cerebro de un humano y el de un ratón, surgen, en una primera observación muchas diferencias, de las cuales probablemente la más evidente es la diferencia de tamaño: mientras que el volumen del cerebro humano adulto es en promedio de 1330 cm^3, el cerebro de un ratón de laboratorio es de cerca de 500 mm^3, es decir, un 0,04% del de un humano. Sin embargo, este tipo de comparaciones tienen poco sentido si no se considera el tamaño corporal. Al analizarlo de ese modo, la diferencia

se reduce considerablemente, ya que la parte del peso corporal que corresponde al peso del cerebro en humanos es solo siete veces más grande que el de un ratón. Además de las diferencias de tamaño globales, ambas especies presentan diferencias en regiones particulares del cerebro, tanto en su tamaño como en otras características (Fig. 1). Por ejemplo, al observar la forma de las cortezas cerebrales en ambas especies, se evidencia que mientras el ratón es lisencéfalo, es decir, no presenta circunvoluciones; la corteza de nuestra especie, como la de muchos otros mamíferos, sí las presenta (Fig. 1).

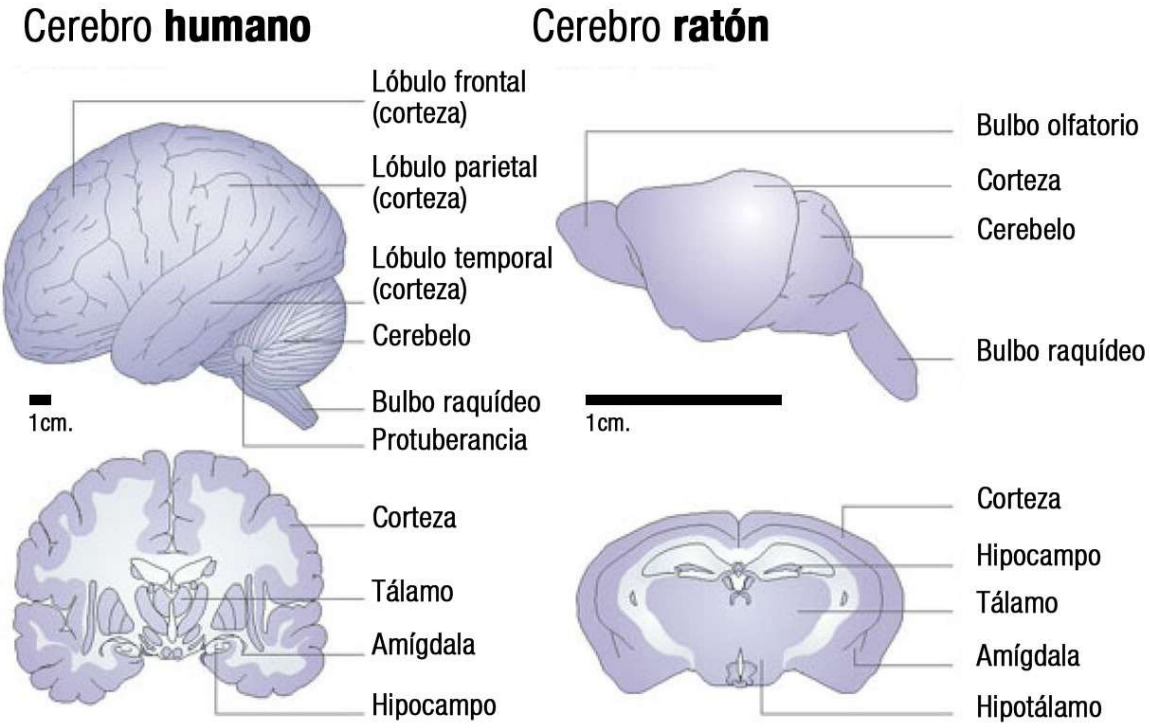

Figura 1. Comparación de la anatomía del cerebro humano y de ratón. Se indican algunas regiones, incluyendo la corteza donde se evidencian los pliegues y circunvoluciones en el humano, que no están presentes en el del ratón. *Fuente: Adaptada de Cryan y Holmes (2005)*

Ahora bien, si lo primero que surge de una comparación rápida son tantas diferencias, ¿por qué utilizaríamos una especie como el ratón para conocer cómo se desarrolla nuestro cerebro? Ocurre que aunque existen diferencias anatómicas y funcionales conspicuas entre los cerebros de los mamíferos, numerosos aspectos compartidos por todos

los grupos justifican el empleo de roedores como modelo. Entre ellos, se destaca que los eventos clave del desarrollo cerebral y los patrones de expresión génica son altamente conservados entre los mamíferos (Chen et al., 2011; Finlay, Hersman y Darlington, 1998; Semple et al., 2013; Strand et al., 2007).

Algunos estudios mostraron que la expresión de los genes en el tejido cerebral tiene patrones muy similares en todos los vertebrados, es decir que el período y la región en que la información codificada en distintos genes se expresa es muy similar en nuestro cerebro y el de otros grupos como los roedores (Strand et al., 2007; Chen et al., 2011). Más importante, tal vez para el tema que aquí nos ocupa, es que las etapas de desarrollo del cerebro desde que se forman las primeras estructuras del sistema nervioso central presentan importantes similitudes entre los mamíferos, es decir que todos los mamíferos pasamos por etapas muy parecidas, en un orden también muy similar, aunque la duración de cada una puede diferir (Finlay, Hersman y Darlington, 1998). Finalmente, cabe destacar que, desde el punto de vista metabólico, tanto los primates como los roedores presentan un fuerte compromiso energético vinculado al desarrollo y funcionamiento del cerebro, aunque la magnitud particular de la demanda difiere entre especies (Mink, Blumenschine y Adams, 1981).

Todo esto nos lleva a concluir que, aunque es importante tener en cuenta que los resultados obtenidos en un experimento realizado con animales modelo no son directamente extrapolables a otras especies, un diseño cuidadoso en el que las interpretaciones de los resultados tengan en cuenta esas diferencias, será sumamente valioso.

Neuroimágenes: una ventana al cerebro de pequeños animales

En las últimas décadas, los avances en las distintas técnicas de imágenes médicas han sido significativos. Mientras que hace unos 40 años las radiografías tradicionales eran prácticamente el único medio

utilizado para obtener una fotografía de lo que ocurría en el interior de nuestro cuerpo, hoy contamos con sofisticadas herramientas que permiten describir con un nivel de definición muy alto los distintos tejidos e, incluso, obtener información de su funcionamiento. Aunque desarrolladas originalmente con fines médicos, estas herramientas de imágenes están siendo aplicadas con gran éxito a la investigación científica para el estudio de pequeños animales.

Una de las técnicas de imágenes más usadas es la tomografía computada (TC), la cual se basa en principios muy parecidos a los de las radiografías tradicionales, pero permite realizar reconstrucciones tridimensionales de las estructuras anatómicas. Esto es posible ya que con la TC se obtienen imágenes de cortes consecutivos de la estructura que se pretende visualizar. En general, es usada para el estudio de tejidos duros, como el hueso, aunque también ha mostrado su utilidad para analizar algunos tejidos blandos. En pequeños animales, debido a su tamaño, suele hacerse en equipos que llegan a una resolución mucho más alta que los que se usan en humanos (alrededor de los 50-100 μm) (Fig. 2).

Otra técnica que tiene gran valor para el estudio del cerebro son las imágenes de resonancia magnética (IRM). A diferencia de la TC, esta técnica permite analizar la composición e, incluso, algunos aspectos de la fisiología de los tejidos blandos. Las IRM se obtienen en equipos complejos en los cuales uno de los principales elementos es un imán muy potente. Cuando cualquier material biológico es colocado en un resonador, el campo magnético de este imán alinea en un mismo sentido todos sus átomos de hidrógeno. Luego, esos núcleos de hidrógeno son desestabilizados mediante señales de radiofrecuencia y lo que se mide luego es la manera en que los distintos tejidos responden a este efecto de las señales (Fig. 3).

En neurociencia experimental, las IRM abrieron una ventana muy promisoria para conocer el cerebro, lo cual complementa los tradicionales estudios de histología. Estos últimos se basan en análisis de las células y otros elementos del tejido a escala microscópica mediante la

realización de cortes muy finos del tejido y su observación en el microscopio. Si bien las técnicas histológicas brindan un acercamiento irremplazable, presentan algunas limitaciones que pueden ser superadas mediante el empleo de neuroimágenes. En particular, la IRM al ser una técnica no destructiva ofrece la posibilidad de obtener una visión integral de toda la estructura (incluso todo el organismo) que estemos analizando con un nivel de definición muy informativo, al tiempo que preserva la ubicación espacial de los elementos que la componen.

Los efectos de la desnutrición materna crónica sobre el desarrollo del cerebro: algunos resultados

Para estudiar de qué manera la malnutrición afecta el desarrollo del cerebro en general, así como de las distintas regiones que lo componen, empleamos un modelo experimental de restricción nutricional materna y evaluamos sus consecuencias mediante análisis basados en imágenes de alta resolución (TC e IRM).

En primer lugar, evaluamos si en etapas prenatales se observa el efecto previamente descripto en niños, es decir, si en situaciones de restricción del crecimiento, el cerebro es preservado en relación a otros tejidos. Si bien esto ha sido documentado en niños recién nacidos, los factores que pueden estar involucrados en casos de poblaciones humanas son múltiples y difíciles de aislar. De manera que un enfoque experimental nos permitió conocer específicamente el rol de la malnutrición materna crónica y determinar en qué momento del desarrollo se hace evidente este efecto.

Para ello, comparamos dos grupos experimentales: un grupo control, en el cual hembras de ratones de la cepa C57BL/6 fueron alimentadas con la dieta de uso corriente o estándar, y un grupo hipoproteico, en el que a las hembras se les proveyó un alimento que tenía la misma cantidad de calorías, pero que contenía solo un tercio de las

proteínas del alimento estándar. Las hembras de los dos grupos fueron preñadas, y se analizó posteriormente la morfología del cerebro y el cráneo de sus crías en diferentes momentos de la gestación mediante imágenes de alta resolución (Gonzalez et al., 2016).

A partir de imágenes de TC, observamos que el momento más temprano en que se evidencia una reducción de tamaño del cerebro y el cráneo en las crías cuyas madres recibieron dieta hipoproteica es el día 18,5 de vida gestacional, lo cual corresponde a un estadio muy avanzado de vida intrauterina. En momentos previos, los tejidos de la madre e, incluso, los de la placenta presentan modificaciones importantes como consecuencia de la malnutrición, aunque el cerebro de las crías continúa su crecimiento normal. Entonces, para determinar si a pesar del efecto adverso observado al día mencionado de gestación, el cerebro está menos afectado que otros órganos del cuerpo, estimamos cuál sería el tamaño de la cabeza que se espera para el peso que efectivamente presenta cada cría del grupo hipoproteico. Luego, calculamos la diferencia entre el tamaño de la cabeza observado en las crías frente al esperado para su peso. En el gráfico de la Figura 2, se puede ver que al día 18,5 el tamaño de la cabeza de la mayoría de las crías es superior al esperado. Puede observarse también que en el día previo de gestación (17,5) no se observa la misma tendencia, lo cual demuestra la velocidad con que los cambios morfológicos ocurren en etapas tempranas.

La primera conclusión que puede extraerse de este estudio, entonces, es que la restricción severa de proteínas en la etapa prenatal produce un efecto de retardo de crecimiento que afecta al cerebro, aunque con una magnitud menor que la que sufren otros órganos y tejidos. En conjunto, los resultados obtenidos indican que el efecto de preservación del crecimiento del cerebro se evidencia también en casos donde el único factor limitante es la nutrición.

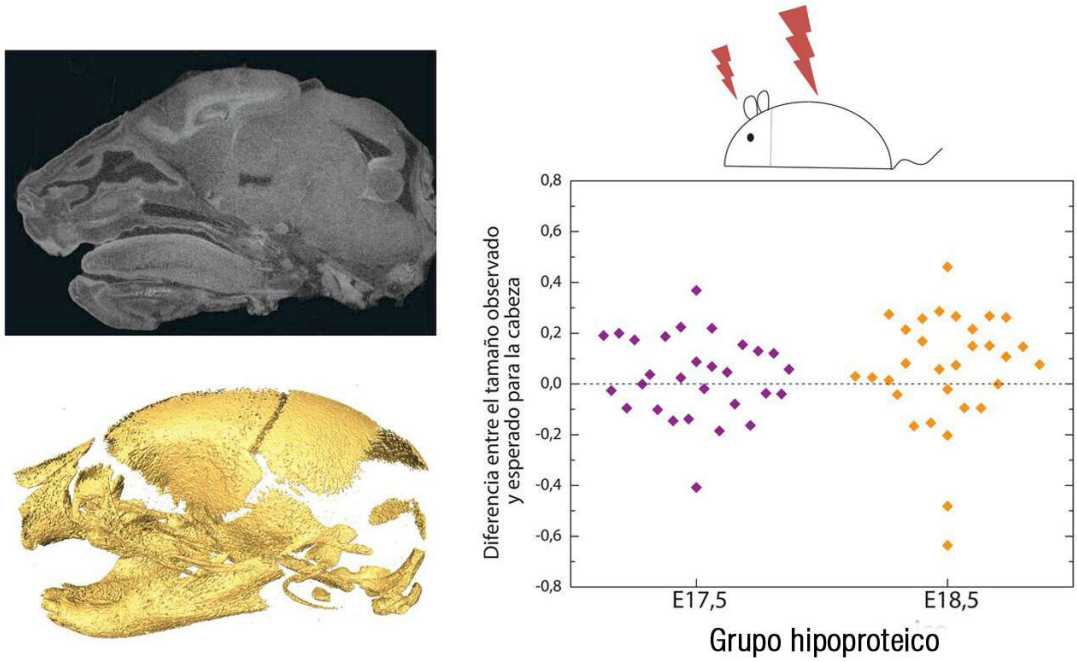

Figura 2. Mediante imágenes de TC (izquierda) se estimó el tamaño del cerebro (arriba izquierda) y el cráneo (derecha izquierda) de fetos en distintos estadios del desarrollo. Hacia el día 18,5 de gestación se observó que en los fetos de madres con restricción nutricional el tamaño de la cabeza se reduce, aunque esta tiene un tamaño mayor que el que se espera para su peso. Como puede observarse en el gráfico, la mayoría de los puntos que representan cada espécimen de edad E18,5 se ubican hacia el extremo positivo (derecha). *Fuente: Elaboración propia.*

Partiendo de los resultados comentados previamente, nos propusimos conocer cuál es el efecto cuando la malnutrición crónica se extiende durante la lactancia y, además, si distintas regiones del cerebro son afectadas con la misma magnitud. Para ello, extendimos la restricción nutricional de las hembras no solo a la preñez, sino a la lactancia y, una vez que las crías alcanzaron la edad adulta, realizamos IRM para analizar cambios en el volumen total del cerebro, así como en regiones particulares. De acuerdo a nuestros análisis, el cerebro del grupo hipoproteico presenta un volumen total en promedio 22% menor que el grupo control. Para determinar si este efecto era homogéneo, calculamos el volumen absoluto de distintas estructuras cerebrales y, luego, el volumen relativo, entendiendo este como el cociente entre volumen de la región y el volumen total del cerebro. En otras palabras, el volumen relativo representa la proporción del cerebro que corresponde a determinada estructura. Analizado de esta manera, la corteza presenta un volumen absoluto alrededor de un 7% más pequeño

en el grupo de restricción nutricional (Fig. 3). Sin embargo, cuando analizamos su tamaño relativo, observamos que la corteza presenta un volumen mayor en el grupo hipoproteico. Es decir que frente a la malnutrición crónica durante el desarrollo, la corteza se reduce menos que otras regiones del cerebro e, independientemente del tamaño absoluto, representa una proporción mayor del volumen total del cerebro en especímenes que han sufrido esa restricción nutricional. Un efecto diferente es observado en los bulbos olfatorios, los cuales muestran un tamaño menor en el grupo hipoproteico tanto en su volumen absoluto como relativo (Fig. 3). En resumen, todo indicaría que los efectos de la malnutrición materna crónica se evidencian en los especímenes adultos que han sufrido ese estrés durante el desarrollo prenatal y la etapa de lactancia y, además, que las distintas estructuras del cerebro responden diferencialmente en cuanto a la magnitud con que su crecimiento es afectado.

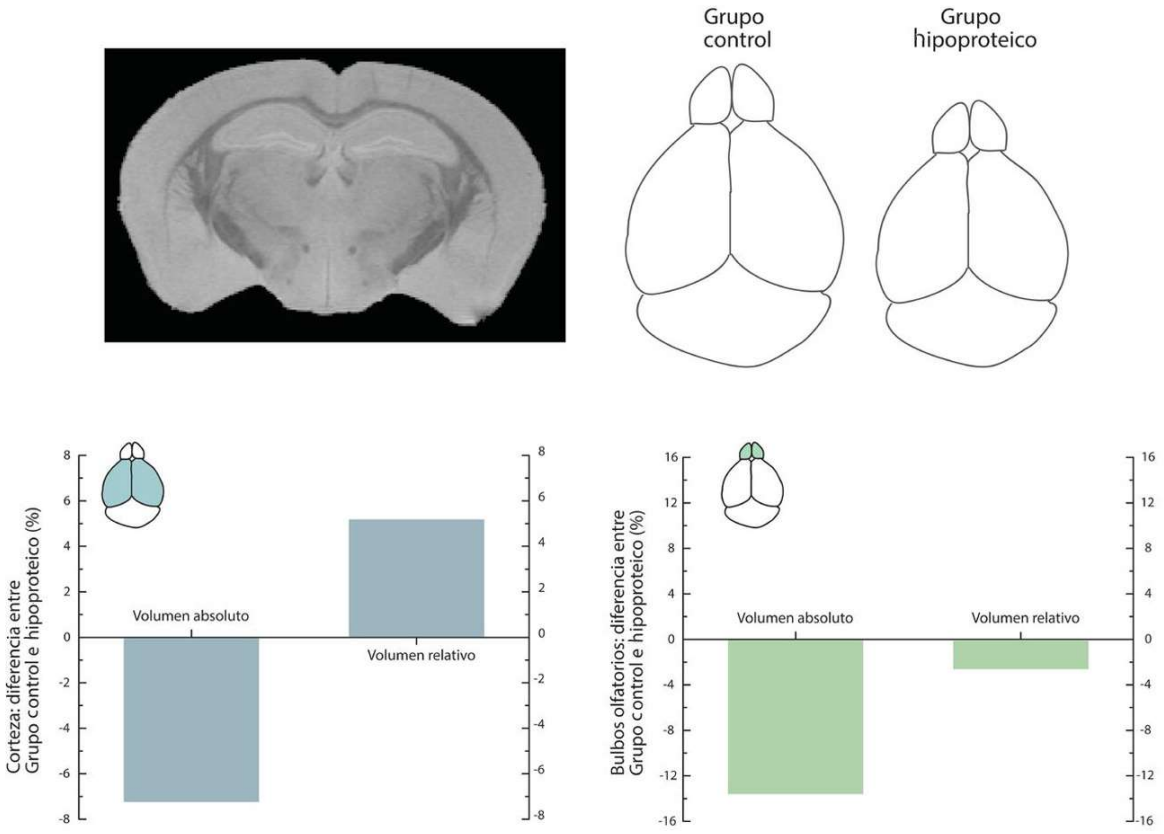

Figura 3. Variación en tamaño del cerebro en el modelo de malnutrición materna. A través de IRM (arriba izquierda) observamos las diferencias en el volumen total del cerebro (arriba derecha) y en regiones particulares como la corteza y los bulbos olfatorios (abajo) entre el grupo control y el hipoproteico. *Fuente: Elaboración propia.*

Conclusiones

Analizamos el efecto de la malnutrición materna crónica sobre el desarrollo del cerebro utilizando un modelo experimental e imágenes de alta resolución. Los resultados nos llevan a concluir que el crecimiento del cerebro está menos afectado que el crecimiento corporal, aunque hacia el fin de la gestación se ve una reducción de tamaño del cerebro producto de la restricción nutricional.

Dentro del cerebro, el crecimiento de las distintas regiones responde de manera diferencial ante el estrés nutricional. La magnitud con que las estructuras del cerebro son afectadas podría depender de cómo es el crecimiento normal de éstas. Por ejemplo, una estructura cuyo crecimiento se extiende por más tiempo, podría ser más susceptible ante una situación de malnutrición crónica. En este sentido, los períodos críticos de desarrollo para cada una de las estructuras o regiones del cerebro se relacionan con su susceptibilidad a las condiciones ambientales adversas.

Un hallazgo importante de este estudio es que el volumen de algunas regiones del cerebro, como la corteza, se encuentra menos afectado a pesar de ser regiones con un crecimiento extendido y tardío. Esto sugiere que, ante la restricción de nutrientes, se activarían mecanismos adaptativos que tienden a proteger ciertas áreas del cerebro. En este sentido, se han observado cambios en la vascularización durante la gestación, los que permiten incrementar el flujo sanguíneo a algunas regiones que, por lo tanto, reciben una cantidad relativamente mayor de oxígeno y nutrientes. Esto podría explicar por qué el volumen de la corteza exhibió una menor reducción en comparación con otras estructuras.

Los resultados obtenidos en nuestra investigación plantean nuevos interrogantes a abordar. En particular, resta determinar si ante situaciones de estrés nutricional durante el desarrollo el cerebro amortigua su crecimiento a expensas de otros órganos vitales y qué mecanismos específicos están involucrados en el crecimiento diferencial en cada una de las estructuras cerebrales cuando el acceso a los nutrientes es insuficiente.

BIBLIOGRAFÍA

Chen, C.; Panizzon, M. S.; Eyler, L. T.; Jernigan, T. L.; Thompson, W.; Fennema-Notestine, C. y Jak, A. J., ...(2011). "Report genetic influences on cortical regionalization in the human brain". *Neuron*, 72 (4), noviembre, pp. 537-44.

Cohen, E.; Baerts, W. y Van Bel, F. (2015). "Brain-sparing in intrauterine growth restriction: considerations for the neonatologist". *Neonatology*, 108 (4), agosto, pp. 269-76.

Cryan, JF.; Holmes, A. (2005). "The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety". Nature Review Drug Discovery, 4 (9):775-90.

Cunnane, S. y Crawford, M. (2014). "Energetic and nutritional constraints on infant brain development: implications for brain expansion during human evolution". *Journal of Human Evolution*, 77, diciembre, pp. 88-98.

Dewey, K. G. y Begum, K. (2011). "Long-term consequences of stunting in early life". *Maternal & Child Nutrition*, 7(3), octubre, pp. 5-18.

Finlay, B. L.; Hersman, M. N. y Darlington, R. B. (1998). "Patterns of vertebrate neurogenesis and the path of vertebrate evolution". *Brain, Behavior and Evolution*, 52(4-5), pp. 232-242.

González, P. N.; Gasperowicz, M.; Barbeito Andrés, J.; Klenin, N.; Cross, J. C. y Hallgrímsson, B. (2016). "Chronic protein restriction in mice impacts placental function and maternal body weight before fetal growth". *PloS One*, marzo, pp. 1-18.

Isaacs, E. B. (2013). "Neuroimaging, a new tool for investigating the effects of early diet on cognitive and brain development". *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, agosto, pp. 1-12.

Isler, K. y Van Schaik, Carel P. (2006). "Metabolic costs of brain size evolution". *Biology Letters*, 2(4), diciembre pp. 557-60.

Kar, B. R.; Shobini, L. R. y Chandramouli, B. (2008). "Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition". *Behavioral and Brain Functions*, 4 (31), julio, pp. 1-12.

Kramer, M. S.; McLean, F. H.; Olivier, M.; Willis, D. M. y Usher, R. H. (1989). "Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal". *Pediatrics*, 84(4), octubre, pp. 717-23.

Miller, S., Huppi, P. y Mallard, C. (2015). "The consequences of etal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome". *The Journalof Physiology*, 594(4), febrero, pp. 1-17.

Mink, J. W.; Blumenschine, R. J. y Adams, D. B. (1981). "Ratio of central nervous system to body metabolism in vertebrates: its constancy and functional basis". *TheAmerican Journal of Physiology*, 241(3), septiembre, pp. 203-212.

Morgane, P.; Austin-LaFrance, R.; Bronzino, J.; Tonkiss, J.; Sofía Díaz-Cintra; Cintra, L.; Kemper, T. y Galler, J. R. (1993) "Prenatal Malnutrition anddevelopment of the brain". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 17(1), enero, pp.91-128.

Morgane, P. J., Mokler, D. J.; Galler, J. R. (2002). "Effects of prenatal proteinmalnutrition on the hippocampal formation". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2(4), junio, pp. 471-483.

Noble, K. G.; Houston, S. M.; Brito, N. H.; Bartsch, H.; Kan, E.; Kuperman, J. M.; Akshoomoff, N., ... (2015). "Family income,

parental education and brain structure in children and adolescents". *Nature Neuroscience*, 18 (5), mayo, pp. 773-778.

Nyaradi, A.; Li, J.; Siobhan, H.; Foster, J. y Oddy, W. H. (2013). "The role of nutrition in children's neurocognitive development, from pregnancy through childhood". *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, marzo, pp. 1-16.

Semple, B.; Blomgren, K.; Gimlin, K.; Ferriero, D., Noble-Haeusslein, L. J. (2013). "Brain development in rodents and humans: identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species". *Progress in Neurobiology*, 106-107, julio-agosto, pp. 1-16.

Strand, A.; Aragaki, A.; Baquet, Z., Hodges, A., Cunningham, P.; Holmans, P.; Jones, K.; Jones, L.; Kooperberg, C. y Olson, J. (2007). "Conservation of regional gene expression in mouse and human brain". *PLoSGenetics*, 3(4), abril, pp. 572-583.

Walker, C. D. (2005). "Nutritional aspects modulating brain development and the responses to stress in early neonatal life". *Progress in Neuro Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), diciembre, pp. 1249-1263.