

ESTABLECIMIENTO DE UN MODELO DE DESÓRDENES DEL NEURODESARROLLO POR VIRUS ZIKA PARA LA EVALUACION DE ANOMALÍAS COMPORTAMENTALES EN RATÓN BALB/C

AUTORES

Esthefanny Caro Morales², Alexander Chivatá Ávila¹, Alejandra Muñoz², Diego A. Álvarez Díaz¹.

AFILIACIÓN

1. Grupo Genómica de Microorganismos Emergentes, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia.
2. Grupo Animales de Laboratorio, Dirección de Producción, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia.

INTRODUCCION

El virus Zika (ZIKV) es un arbovirus causante del “Síndrome de Zika congénito”, asociado con diversos desórdenes del neurodesarrollo (NDDs) donde la microcefalia es una de las manifestaciones más severas. Existen NDDs leves que pasan desapercibidos en neonatos, como trastornos del espectro autista, retrasos en el desarrollo neuropsicomotor y del lenguaje resultantes en dificultades sociales y académicas. Los modelos murinos de infección por ZIKV reproducen defectos motores y cognitivos reportados en humanos, evaluables mediante dispositivos comportamentales contrastables con perfiles de expresión genética, útiles en la caracterización de NDDs por ZIKV.

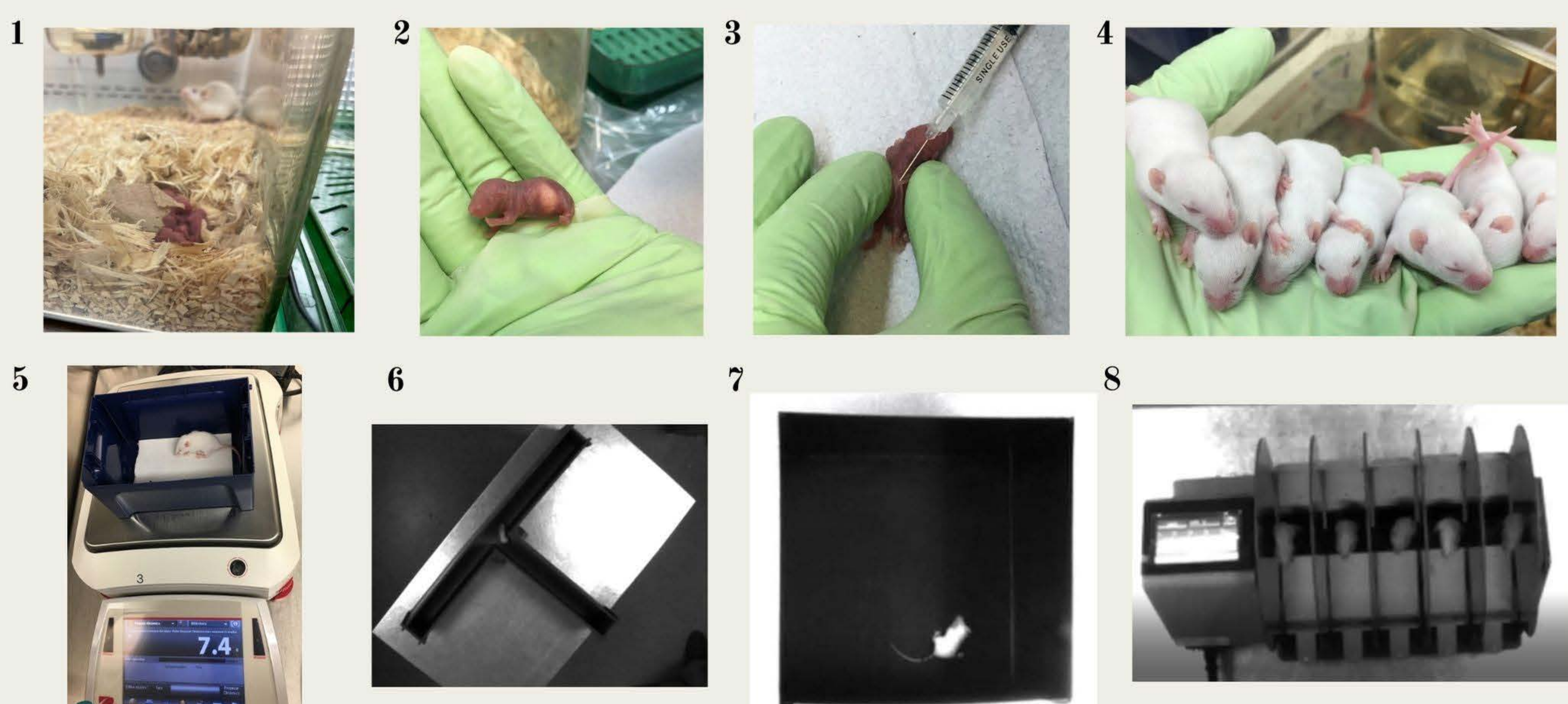
OBJETIVO

Establecer un modelo de infección en ratones BALB/c que permita evaluar cambios comportamentales relacionados con desordenes del neurodesarrollo como consecuencia de la infección por ZIKV.

METODOLOGÍA

- Se inocularon con ZIKV (MH544701.2), vía subcutánea, en el día 1 post natal, dos grupos de ratones, uno con dosis de 6.8×10^3 y el otro de 6.8×10^4 Unidad formadora de placa (UFP).
- Se realizó evaluación de bienestar y medición en la variación del peso día de por medio, además de la observación clínica para hallar signos de malestar o anomalías del desarrollo en los ejemplares.
- La presencia del virus en cerebelo y corteza se verificó a los 10 días post-infección (dpi) mediante RT-qPCR
- Los potenciales déficits neuroconductuales se evaluaron a los 20 y 30 dpi mediante laberinto en T, Rotarod y campo abierto.

PROCEDIMIENTO



FUENTE PROPIA

RESULTADOS

- Los animales infectados con ambas dosis presentaron una menor ganancia de peso con respecto a los animales control y presentaron signos clínicos como ojos levemente cerrados, reacción lenta al contacto, manifestación de miedo disminuida a la manipulación, anomalías leves en la marcha y ligeros temblores corporales.
- La dosis 6.8×10^3 mostró conteos de genomas homogéneos y se seleccionó para desarrollar pruebas comportamentales y análisis transcriptómicos en corteza y cerebelo.
- Las pruebas comportamentales con la dosis seleccionada (6.8×10^3), mostraron menor desplazamiento en el campo abierto, mayor latencia de caída en el rotarod y menor alternancia en el laberinto en T, en relación con sus controles al DPI 30.
- Los animales evaluados al DPI 20 no presentaron cambios significativos en el laberinto en T y no respondieron a la prueba de Rotarod.

DISCUSIÓN

En estudios anteriores investigadores del Instituto Nacional de Salud aislaron una cepa de ZIKV que fue inoculada por vía IP en ratones BALB/c la cual produjo signos clínicos como hipersensibilidad al tacto, temblor de acción e inestabilidad de la marcha al 7 DPI desembocando en parálisis severa e incluso en la muerte al DPI 11.

En este estudio se usó una dosis menor (6.8×10^3 UFP) de la misma cepa viral, inoculada por vía SC en ratones BALB/c, aunque el virus atravesó la barrera hematoencefálica en formación, se produjo una sobrevivencia de los individuos más allá del 40 DPI, lo que permite observar y analizar alteraciones leves y contrastarlas con desordenes cognitivos o de comportamiento.

CONCLUSIÓN

Se obtuvo un modelo de NDD por ZIKV adecuado para evaluar la expresión de genes que pueden tener una posible correlación con las anomalías comportamentales.

REFERENCIAS



CICUAL

