

# TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN RATAS HEMBRA SPRAGUE DAWLEY BAJO UN MODELO DE ENVEJECIMIENTO ACELERADO CON D-GALACTOSA



R Castro<sup>1,3</sup>, A, J Flores-Cuadra<sup>1,3</sup>, K Mata<sup>1,2,3</sup>, R DeJesús<sup>2</sup>, GB Britton<sup>1,3,4</sup>, MB Carreira<sup>1,2,3,4</sup>

1Centro de Neurociencia, InstitutoMadrid1,2,3 de Investigaciones Científicas y Servicios de Alta Tecnología AIP (INDICASAT AIP), 2Bioterio, Instituto de Investigaciones Científicas y Servicios de Alta Tecnología AIP (INDICASAT AIP), 3Panama AgingResearchInitiative, 4Sistema Nacional de Investigación (SNI), SENACYT

## INTRODUCCIÓN

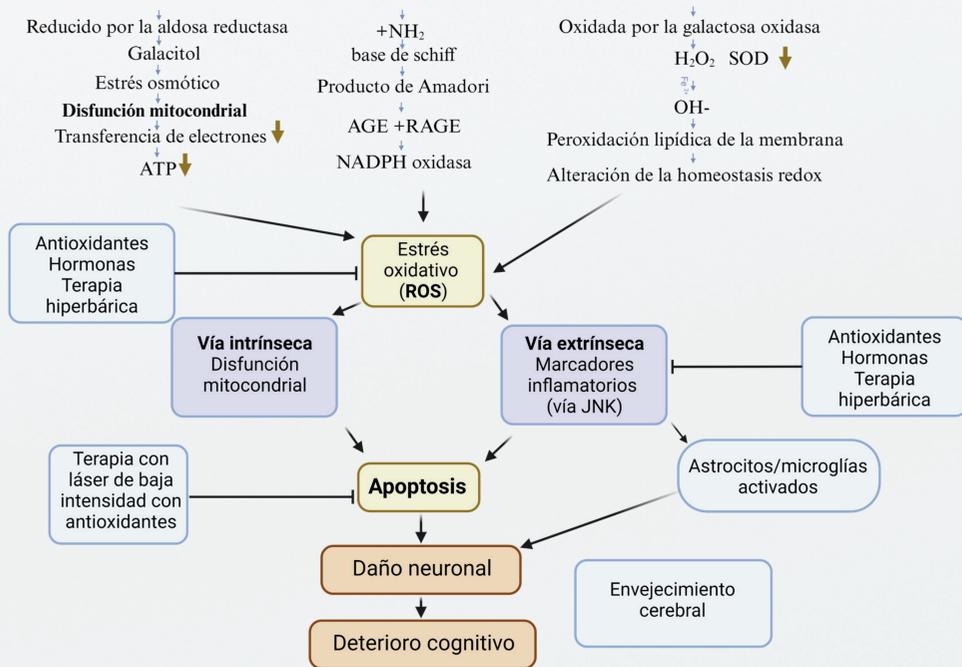
La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia en el mundo [1]. Afecta a millones de personas mayores, siendo sus principales afectadas, las mujeres [2]. Esta neurodegeneración compromete la memoria, las habilidades cognitivas superiores y el comportamiento.

Además de los daños celulares, hasta un 97% de las personas con EA experimentan, aunque sea un síntoma neuropsiquiátrico o un síntoma psicológico conductual de la EA (BPSA) en etapas tempranas. Este grupo de síntomas incluyen agresión, déficit sensoriomotor, apatía, trastornos del sueño, ansiedad y depresión.

Existen muchas hipótesis de cómo surge esta enfermedad incluyendodepósitos de amiloide, formaciones de tau fosforilado, daños colinérgicos neuronales, inflamación y el estrés oxidativo. Este último se incrementa con la edad y es responsable de la pérdida de tejido neuronal asociada a la acumulación de daños inducidos por las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS). [3]

Nuestro objetivo fue evaluar conductas asociadas a la **ansiedad** y la **depresión** en un modelo animal de la EA (de estrés oxidativo) utilizando pruebas conductuales estandarizadas en ratas hembra.

## D-galactosa



## MÉTODOS

### PRUEBAS DE ANSIEDAD



### PRUEBAS DE DEPRESIÓN

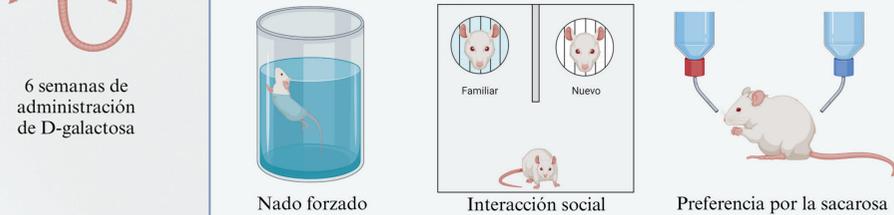


Fig. 2. Ensayos para evaluar ansiedad y depresión. Durante seis semanas se induce el estrés oxidativo y se evalúan los trastornos neuropsiquiátricos en las diferentes pruebas

Administramos durante seis semanas una dosis crónica de D-galactosa (D-Gal) vía intraperitoneal a 12 ratas hembra (n=12) Sprague Dawley para inducir estrés oxidativo. Luego, evaluamos síntomas de ansiedad utilizando las pruebas de campo abierto (fig.1), laberinto en cruz elevado (fig.3), la caja de luz/oscuridad (fig. 2) y síntomas de depresión utilizando las pruebas de interacción social (fig. 4), nado forzado (fig. 5) y la preferencia por la sacarosa (fig.7). Los cerebros fueron posteriormente colectados utilizando técnicas de perfusión para la realización de ensayos inmunohistoquímicos que evalúan neuronas y glías utilizando marcadores como NeuN (fig.9), IBA1 (fig.10) y GFAP (fig.11).

## RESULTADOS

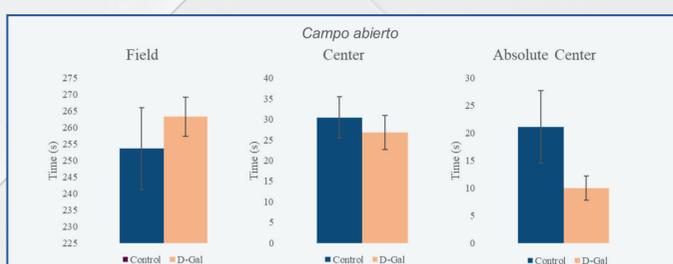


Fig. 3. Prueba de campo abierto. Se muestra el tiempo que los animales pasaron en el campo, centro y centro absoluto

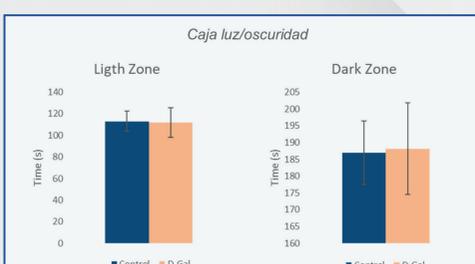


Fig. 4. Prueba de caja luz/oscuridad. Se muestra el tiempo que los animales pasaron en el área luminosa y en el área oscura

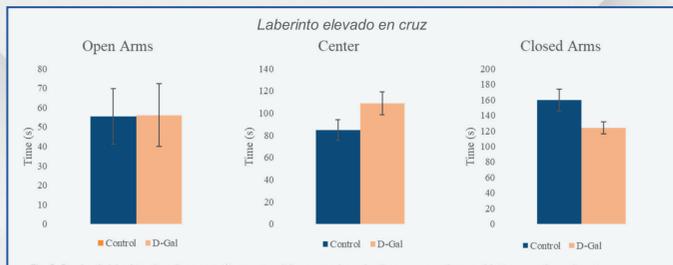


Fig. 5. Prueba de laberinto elevado en cruz. Se muestra el tiempo que los animales pasaron en brazos abiertos, cerrados y el centro

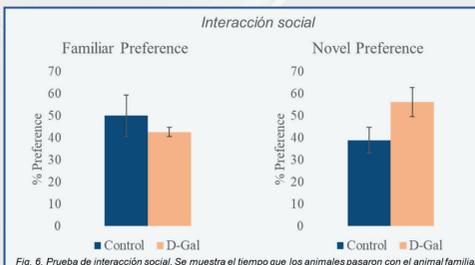


Fig. 6. Prueba de interacción social. Se muestra el tiempo que los animales pasaron con el animal familiar y el animal nuevo

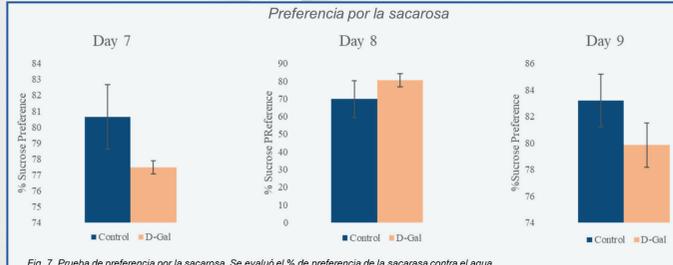


Fig. 7. Prueba de preferencia por la sacarosa. Se evaluó el % de preferencia de la sacarosa contra el agua

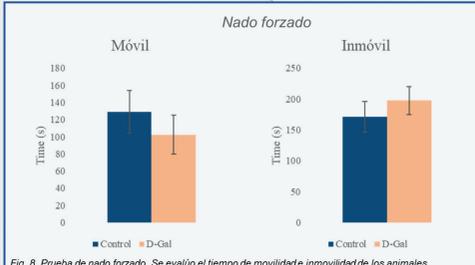


Fig. 8. Prueba de nado forzado. Se evaluó el tiempo de movilidad e inmovilidad de los animales

Reportamos diferencias significativas en el ensayo de interacción social (fig.6), donde observamos que las hembras expuestas a D-gal muestran una preferencia por animales nuevos (p=0.04). En la prueba de laberinto en cruz elevado (fig. 5) reportamos un incremento en el tiempo del centro del laberinto (p=0.02).

### Caracterización de neuronas y células gliales mediante la inmunohistoquímica de NeuN, Iba-1 y Gfap

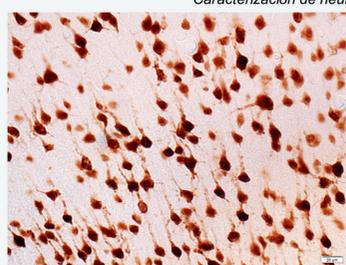


Fig. 9. Identificación de NeuN, una proteína que se encuentra en el núcleo de las células neuronales

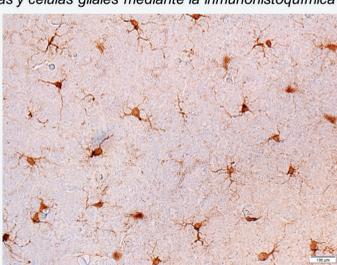


Fig. 10. Identificación de IBA1, una proteína que se encuentra en la membrana de las microglías activadas

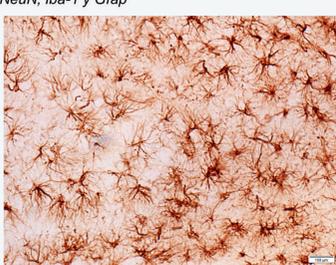


Fig. 11. Identificación de GFAP, una proteína que se encuentra en los astrocitos

## CONCLUSIONES

- Los animales expuestos a D-gal prefieren nuevos pares, una conducta que puede reflejar menor ansiedad social, considerando que la preferencia por la sacarosa, altamente gustativa, permanece intacta.
- El incremento en tiempo en el centro del laberinto en cruz elevado, en ausencia de cambios en brazos abiertos, sugiere un fenotipo de impulsividad.
- El estrés oxidativo crónico en hembras Sprague Dawley puede inducir algunos cambios conductuales asociados a la EA.

## REFERENCIAS

[1]Vaz, M., & Silvestre, S. (2020). Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. European Journal of Pharmacology, 887(May), 173554. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554>.

[2] Xie Y, Yan B, Hou M, Zhou M, Liu C, Sun M, He K, Fang C, Chen Y, Huang L. Erzhi pills ameliorate cognitive dysfunction and alter proteomic hippocampus profiles induced by d-galactose and Aβ1-40 injection in ovariectomized Alzheimer's disease model rats. Pharm Biol. 2021 Dec;59(1):1402-1414. doi: 10.1080/13880209.2021.1990353. PMID: 34672897; PMCID: PMC8547838.

[3] Shwe T, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Role of D-galactose-induced brain aging, and its potential used for therapeutic interventions. Exp Gerontol. 2018 Jan;101:13-36. doi: 10.1016/j.exger.2017.10.029. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29129736.

Las imágenes fueron creadas en biorender.com.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio es financiado por la SENACYT, contrato SNI 66-2021, INDICASAT-AIP, Fundación Deveaux, Universidad de Panamá.