

CONDUCTA EN RATAS SPRAGUE DAWLEY DE LA COLONIA DE INDICASAT-AIP CON INYECCIÓN INTRACEREBROVASCULAR DEL PÉPTIDO AMILOIDE BETA



Mata A, Kevin G^{1,2,3}; Madrid, Alanna^{1,2,3}; Flores C, Julio A^{1,3}; Castro G, Rodrigo M^{1,3}; DeJesús C, Rosa D²; Britton, Gabrielle^{1,3,4}; Carreira, María B^{1,2,3,4}
1Centro de Neurociencias, Instituto de Investigaciones Científicas y Servicios de Alta Tecnología AIP (INDICASAT AIP), **2**Bioterio, Instituto de Investigaciones Científicas y Servicios de Alta Tecnología AIP (INDICASAT AIP), **3**Panama Aging Research Initiative, **4**Sistema Nacional de Investigación (SNI), SENACYT,

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden que se caracteriza por una pérdida progresiva de habilidades como la memoria y el razonamiento, a la vez que merma la sociabilidad y patrones de conducta aceptables de quienes la padecen. Estos fenómenos observables son el resultado de procesos moleculares que dan lugar a la muerte de neuronas en regiones estratégicas del cerebro.

En Panamá, cerca de 40 000 personas padecen de EA, ascendiendo esta cifra a 50 millones a nivel mundial, de acuerdo a cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La etiología precisa de esta enfermedad permanece elusiva, sin embargo, se le ha prestado especial atención a la agregación del péptido beta amiloide en el cerebro. Así mismo, diversos estudios han mostrado que la incidencia de EA en mujeres es mayor que la de hombres. Esta diferencia del sexo no ha sido completamente explorada en los modelos preclínicos de EA en existencia actualmente.

Por lo tanto, el presente estudio busca establecer un modelo animal de Alzheimer mediante la administración del péptido amiloide beta en ratas para la posterior exploración de la conducta y memoria de las mismas en función de su sexo.

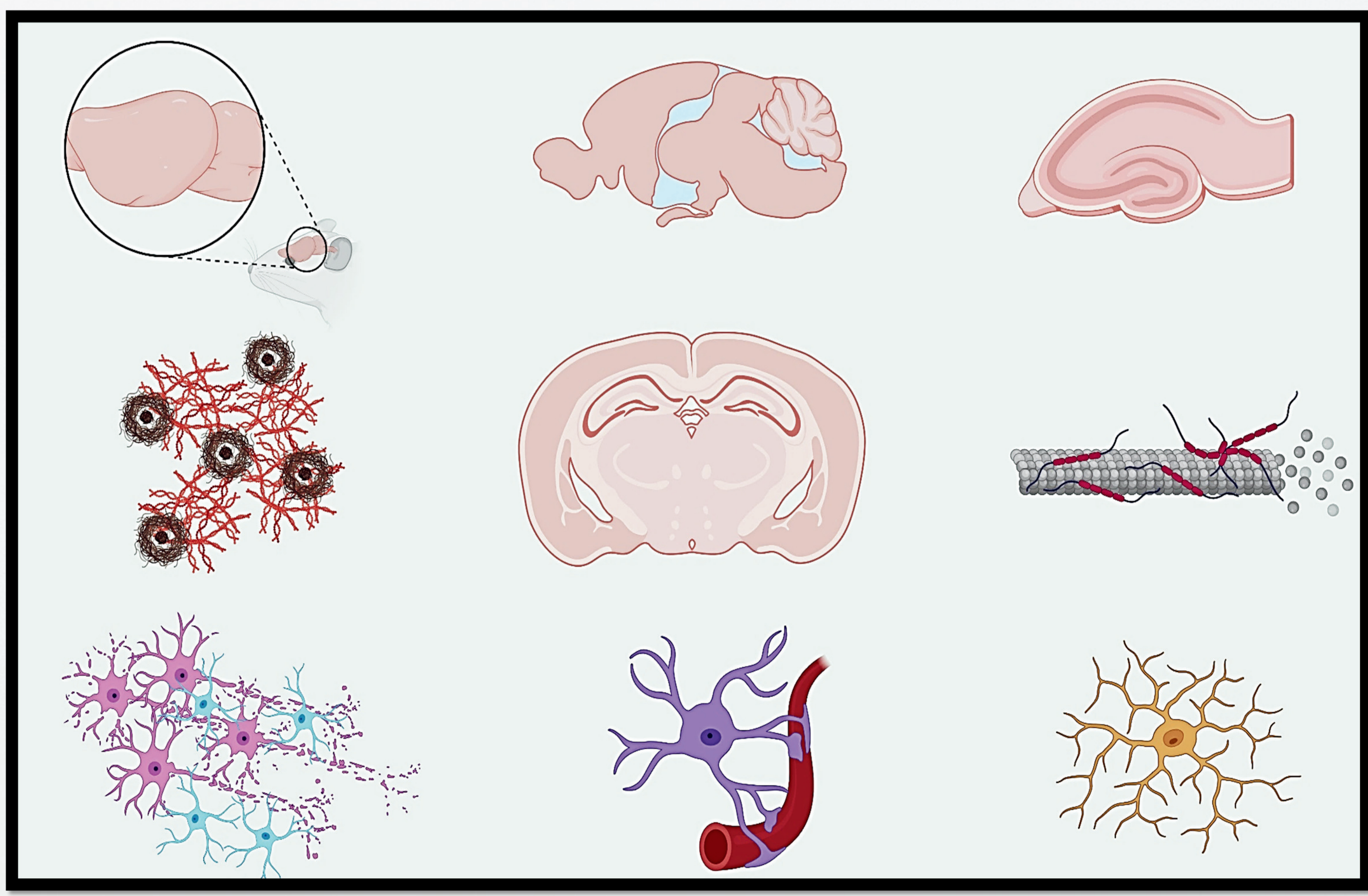


Figura 1. Utilidad de los modelos animales para el estudio de las enfermedades neurodegenerativas. Se observa un cerebro de rata, en secciones sagitales y coronales. Se ilustran los fenómenos más comunes asociados a la aparición de la EA, como la agregación de péptido beta amiloide, la pérdida de la estabilidad neuronal como resultado de la aparición de ovillos neurofibrilares de la proteína tau. Igualmente se presentan diferentes poblaciones de células: neuronas, microglia y astrocitos.

MÉTODOS

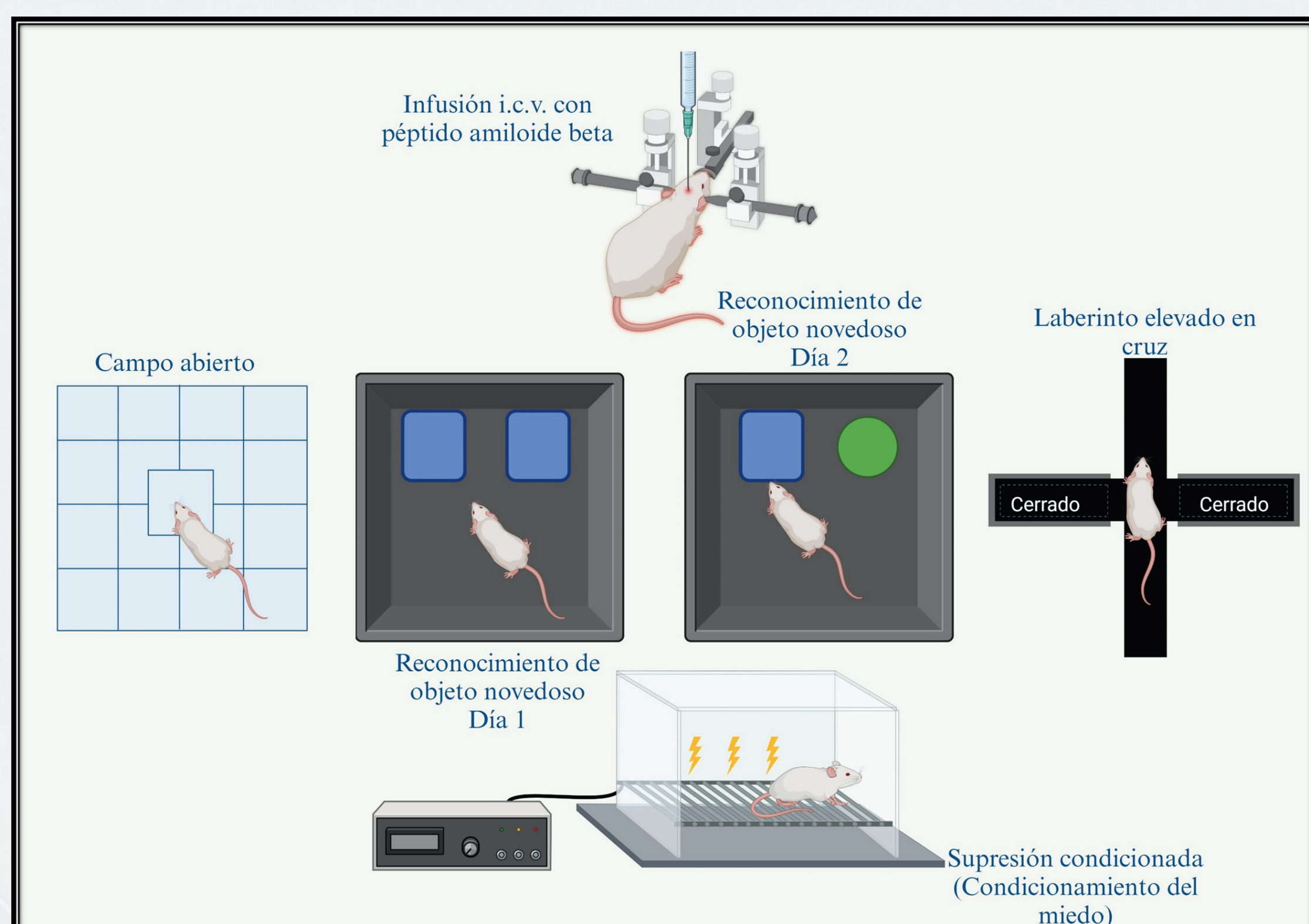


Figura 2. Secuencia de procedimientos realizados en ratas de la cepa Sprague Dawley de la colonia de la colonia del INDICASAT-AIP para establecer el modelo de enfermedad de Alzheimer por administración intracerebroventricular de péptido amiloide beta. Luego de una única infusión se permite un periodo de recuperación postoperatoria de una semana. Tras esta semana, se realiza una batería conductual de memoria, en el orden que se muestra en la imagen; de izquierda a derecha: prueba de campo abierto, entrenamiento para la prueba de reconocimiento de objeto novedoso, laberinto elevado en cruz y condicionamiento al miedo.

- Un total de 48 ratas (24 hembras y 24 machos) *Sprague Dawley* de la colonia del INDICASAT-AIP de 250 g recibieron diferentes concentraciones del péptido amiloide beta directamente en los ventrículos laterales del cerebro.
- Las coordenadas quirúrgicas fueron determinadas utilizando el atlas de Paxinos y Watson.
- Se permitió un periodo de recuperación postoperatoria de una semana.
- Al finalizar el período de recuperación los animales fueron sometidos a diferentes pruebas de conducta.
- Los animales se distribuyeron en 6 grupos (controles y experimentales):
 - 4 µg de amiloide beta
 - Vehículo equivalente a 4 µg de amiloide beta
 - 8 µg de amiloide beta
 - Vehículo equivalente a 8 µg de amiloide beta
 - 16 µg de amiloide beta
 - Vehículo equivalente a 16 µg de amiloide beta

RESULTADOS

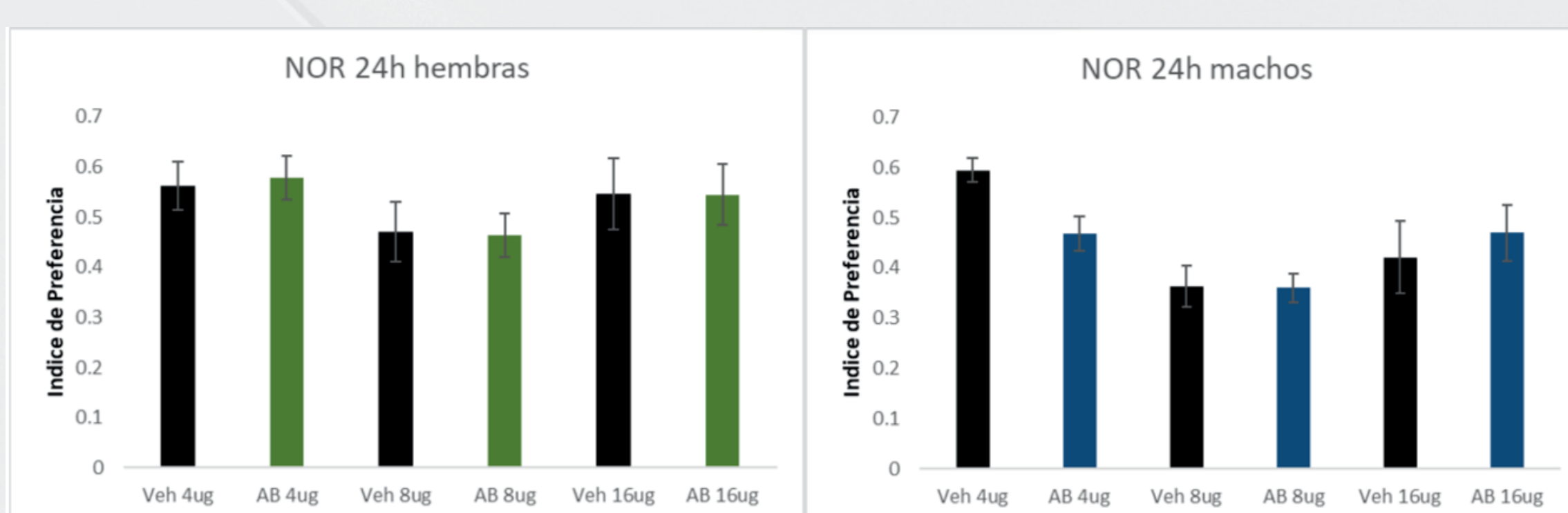


Figura 3. Resultados de la prueba de reconocimiento de objeto novedoso. Se observa una disminución en la preferencia de las ratas macho por los objetos nuevos a 8 µg de péptido amiloide beta. No se observan cambios significativos en las hembras.

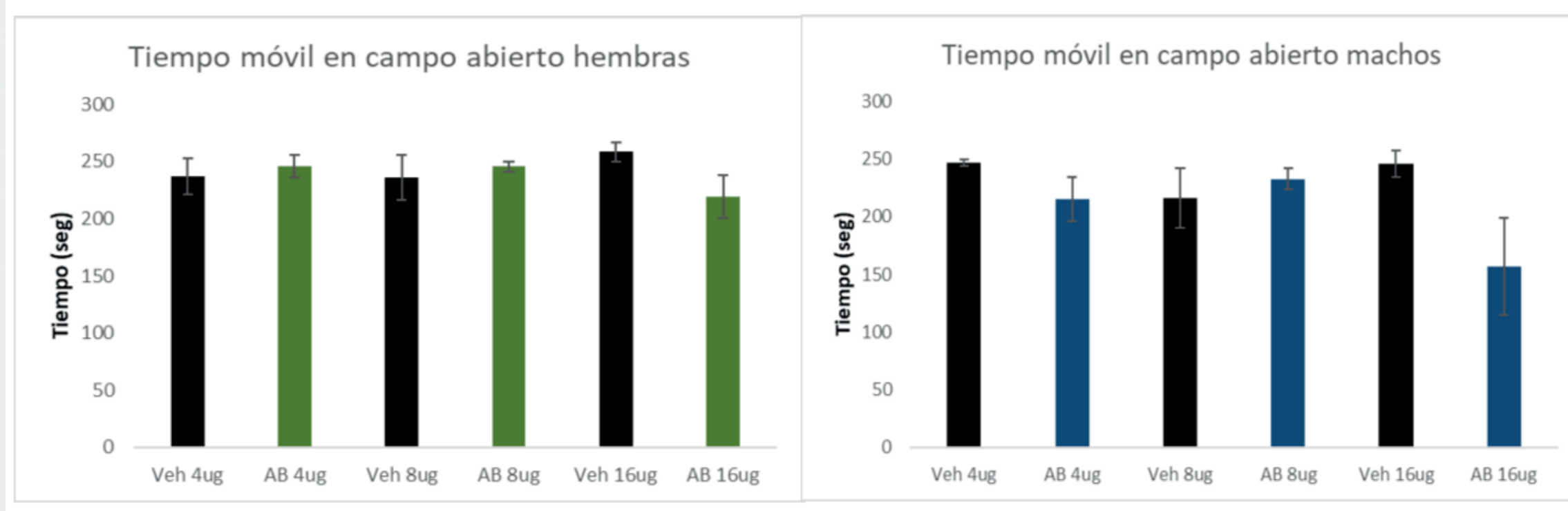


Figura 4. Resultados de la prueba de campo abierto. Se observa una disminución en el tiempo móvil dentro de la arena tanto en machos como en hembras a una concentración de 16 µg de péptido amiloide beta.

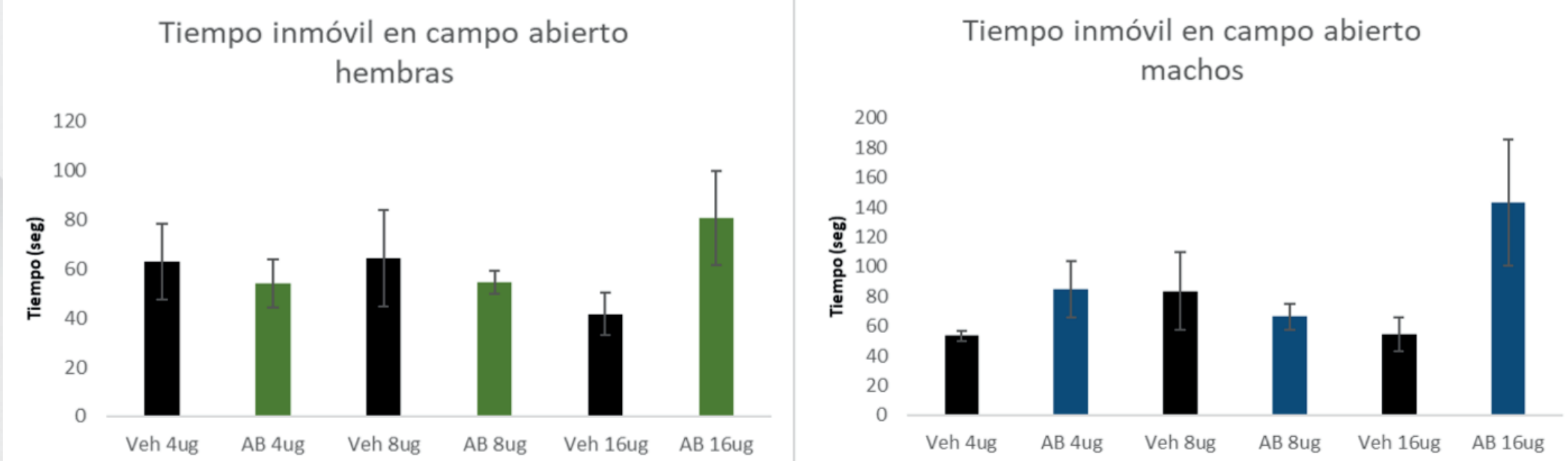


Figura 5. Resultados de la prueba de campo abierto. Se observa un aumento marcado en el tiempo inmóvil dentro de la arena tanto en machos como en hembras a 16 µg de péptido amiloide beta.

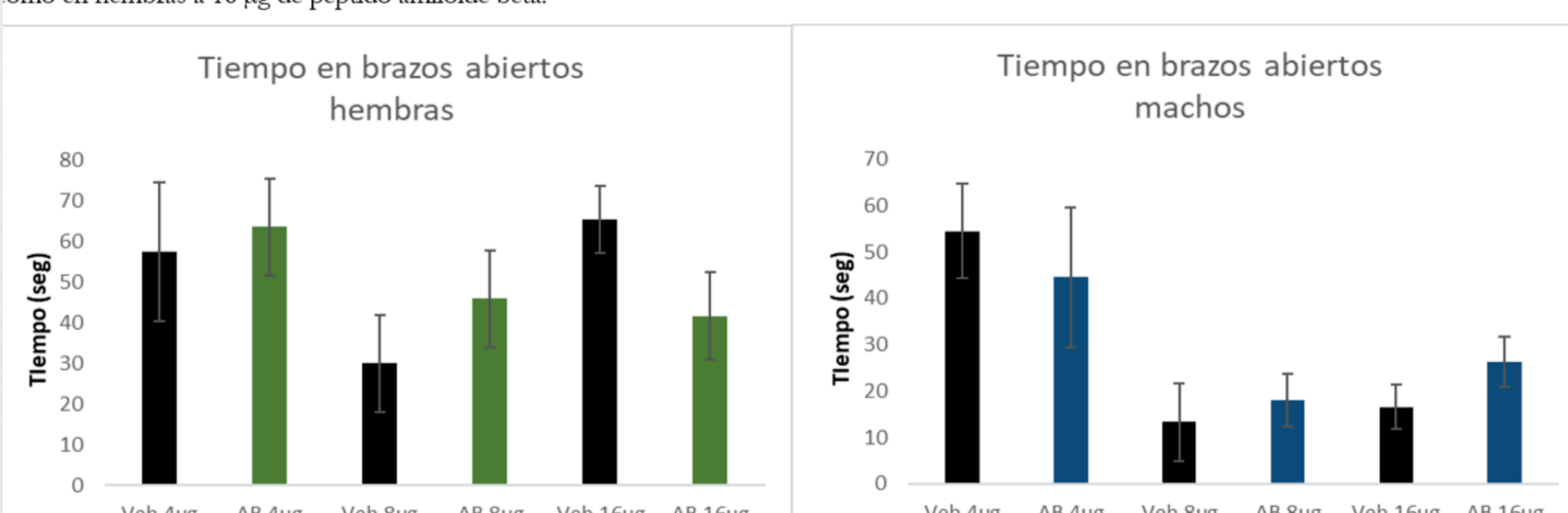


Figura 6. Resultados de la prueba de laberinto elevado en cruz. Se observan discrepancias entre la conducta de machos y hembras. En hembras, se evidencia un aumento del tiempo en los brazos abiertos a una concentración de 8 µg de péptido amiloide beta, mas una disminución del mismo a 16 µg. En machos, hay una tendencia ascendente tanto a 8 como a 16 µg del péptido.

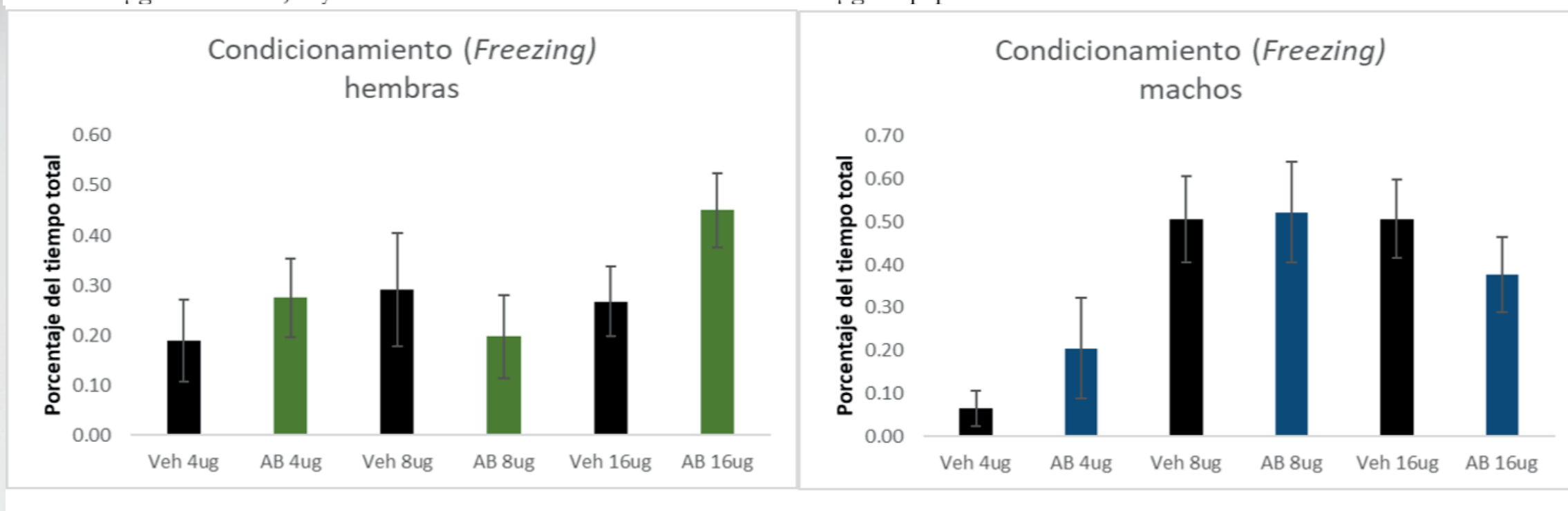


Figura 7. Resultados de la prueba de condicionamiento del miedo. Es evidente la disminución en el tiempo de congelamiento en las ratas hembras tratadas con 16 µg de péptido amiloide beta, mientras dicha conducta muestra una tendencia descendente en los machos del mismo grupo de tratamiento.

CONCLUSIONES

- El péptido beta-amiloide modifica conductas relacionadas a la memoria (NOR) y ansiedad (laberinto elevado).
- Existen diferencias dependientes del sexo en los patrones conductuales demostrados por los animales de est modelos experimental.
- Los efectos del péptido beta-amiloide puede ser tanto positivos, como en el detrimento de las habilidades cognitivas y conductuales.
- Las diferentes respuestas conductuales de machos y hembras en estas pruebas merecen especial atención, ya que estas diferencias son poco estudiadas en modelos preclínicos de la EA y su estudio pudiese contribuir a mejorar dichos estudios y a entender la biología de enfermedades neurodegenerativas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la SENACYT por el financiamiento de este proyecto mediante la aprobación del FID 66-2021.

REFERENCIAS

1. Lacor, P. N., Buniel, M. C., Furlow, P. W., Clemente, A. S., Velasco, P. T., Wood, M., ... Klein, W. L. (2007). Aβ Oligomer-Induced Aberrations in Synapse Composition, Shape, and Density Provide a Molecular Basis for Loss of Connectivity in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*, 27(4), 796–807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3501-06.2007>
2. Pereira, C., Ferreira, E., Cardoso, S. M., & De Oliveira, C. R. (2004). Cell degeneration induced by amyloid-beta peptides: implications for Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience* : MN, 23(1–2), 97–104. <https://doi.org/10.1385/JMN:23:1-2:097>

Las imágenes fueron creadas en biorender.com.

Contacto: kmata@indicat.org.pa