

2015 Diciembre, 5(3): 1-1

MODELO EXPERIMENTAL DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ESPORÁDICA EN RATAS INDUCIDO POR LA INYECCIÓN INTRACEREBROVENTRICULAR DE ESTREPTOZOTOCINA

Zappa Villar MF; Morel GR; Trípodí LS; Reggiani PC

Laboratorio de Investigaciones Neuroendócrinas, Cátedra de Citología, Histología y EmbriologíaB - Instituto de Investigaciones Bioquímica de La Plata "Profesor Doctor Rodolfo R. Brenner" (INIBIOLP). Facultad de Cs. Médicas. Universidad Nacional de La Plata.
Dirección postal: Calle 60 y 120. Dirección electrónica: florz87@hotmail.com

Introducción

La enfermedad de Alzheimer esporádica (EAE) es la patología neurodegenerativa más frecuente, se acompaña de un progresivo déficit de memoria, deterioro cognitivo y cambios de personalidad. Asimismo, se caracteriza por la formación de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares intraneuronales, degeneración neuronal y alteración del metabolismo energético cerebral. La combinación de un diagnóstico temprano y una terapia efectiva resulta imprescindible para frenar el progresivo aumento de casos dado por la mayor expectativa de vida. Para contribuir a superar esta problemática numerosos modelos animales in vitro e in vivo están siendo estudiados. Un modelo animal propuesto para el estudio de la EAE consiste en la administración intracerebroventricular (icv) de una droga diabotogénica, la estreptozotocina (STZ). En este contexto, nuestro objetivo general es el desarrollo de estrategias terapéuticas de avanzada que nos permitan prevenir y/o subsanar los cambios degenerativos que ocurren en el cerebro con Alzheimer experimental.

Objetivo

Nos propusimos poner a punto un modelo de EAE por la administración icv de STZ (STZ-icv) en ratas jóvenes Sprague Dawley (SD) machos. Este modelo será utilizado en estudios de terapia génica y celular.

Materiales y métodos

Se utilizaron ratas SD machos según los siguientes grupos experimentales (n=6/grupo): I- intactas, II- STZ1 y III- STZ3. A los animales que recibieron la inyección icv de STZ se les colocó una cánula bilateral, de manera de acceder a los ventrículos laterales. Una semana después, en el día experimental 0 los animales de los grupos II y III, recibieron una inyección icv a través de las cánulas de 1 o 3 mg/kg de STZ (Sigma) en PBS estéril, respectivamente. El grupo I no recibió inyección icv. En todos los días experimentales se tomó el peso corporal de los animales. Luego de 14 días se evaluó el déficit de aprendizaje y memoria espacial dependiente de hipocampo en el Laberinto de Barnes y la memoria de reconocimiento por el test NOR (Novel Object Recognition). Luego de 24 días se procedió a la eutanasia de los animales.

En el laberinto de Barnes se evalúa cuanto recuerda el animal la localización de una caja de escape que se encuentra debajo de uno de 20 orificios de una plataforma circular. El test consistió en un período de aprendizaje (acquisition trial, AT) de tres días con dos ensayos diarios y, un período de prueba (probe trial, PT), un día y 5 días después del último AT, en el que se retira la caja de escape del agujero meta. Se evaluó el tiempo que el animal tarda en encontrar el agujero 0 en los AT y PT, el número de veces que el animal introduce su cabeza en cualquier agujero diferente al de la caja de escape en los AT y PT, y la frecuencia de exploraciones de la región Meta (agujeros -1, 0 y 1) y la región No Meta (2 a 10 y -2 a -9) en los PT. En el Test NOR, ampliamente validado como test de memoria de reconocimiento, se registra el tiempo de exploración de dos objetos conocidos de igual forma y color y, el tiempo de exploración de un objeto desconocido (nuevo) de distinta forma y color. En este test se determinó el índice de preferencia por el objeto nuevo para cada grupo experimental.

Resultados

Los grupos STZ1 y STZ3 mostraron una disminución en el peso corporal ($P \leq 0,05$) respecto del grupo intacto durante todos los días post-inyección de la STZ. Esta disminución se evidencia por una marcada caída en el peso de los animales del grupo STZ3 en los 7 días post-inyección y luego comienzan a recuperar peso. En el grupo STZ1 la caída fue de sólo dos días y luego comienzan a ganar peso. En el laberinto de Barnes se observó que el grupo STZ3 exploró menos la región meta respecto al grupo intactas ($P \leq 0,01$), mientras que el grupo STZ1 no mostró diferencias significativas en la exploración respecto a las intactas. En el test NOR observamos una significativa preferencia por el objeto nuevo en el grupo de animales intactos ($P = 0,009$) mientras que en los animales que recibieron STZ no mostraron dicha preferencia (grupos STZ1 $P = 0,08$; STZ3 $P = 0,30$).

Conclusión

Se observó un déficit cognitivo significativo en los animales que recibieron la dosis de 3 mg de STZ/kg de peso. Por lo tanto, dicha dosis es la más adecuada para generar el modelo de EAE en nuestros animales.