

EFFECTOS COMPORTAMENTALES Y HORMONALES DERIVADOS DE EXPOSICIONES DE RATAS AL LABERINTO EN CRUZ ELEVADO (LCE) Y DERIVADOS DE DIFERENTES PERIODOS DE PERMANENCIA EN EL BIOTERIO EXPERIMENTAL.

COMUNICACIÓN CORTA-

Fernando Rodríguez S., Lucila Leico K. Elias, José Antunes, Silvio Morato, Silvia Botelho de Oliveira, Carlos Conde.

El laberinto en cruz elevado (LCE) es un modelo ampliamente utilizado como bioensayo en evaluación de fármacos ansiolíticos, y como modelo para el estudio de ansiedad generalizada^{1,2,3}, sin embargo, uno de los fenómenos observados en ratas expuestas a dicho laberinto es que una breve exposición por 5 minutos produce efectos mnemónicos duraderos y resistentes a nuevas dosis de ansiolíticos como las benzodiazepinas². Este efecto mnemónico ha hecho pensar a nuestro grupo, en la posibilidad de validarlo como modelo del trastorno de estrés post-traumático. Algunos de los aspectos a estudiar se relacionan con: a) la caracterización de los factores ambientales que inducen el proceso mnemónico mencionado (para este caso, la permanencia en el bioterio) y b) la relación entre exposiciones repetidas al (los) agente(s) estresor (es) (en este caso, exposiciones repetidas por 5 minutos al LCE) y sus efecto comportamentales y fisiológicos.

Para poder evaluar los modelos de estrés post-traumático se hace necesario entre otras cosas, unir los criterios comportamentales a la evidencia fisiológica; es decir, que el comportamiento observado por la rata en el LCE debe

correlacionarse con lo esperado en cuanto a la actividad del eje Hipotálamo - Hipófisis – adrenales⁴.

Las hormonas que se utilizan como criterio fisiológico para medir la actividad de dicho eje fisiológico en ratas suelen ser: la hormona corticotrópica (ACTH) y la Corticosterona⁴.

Para este experimento se utilizaron dos grupos de ratas: uno llamado Gplsm (Grupo de ratas sometido al laberinto una vez sin manipulación) que pretendía evaluar las variaciones hormonales y comportamentales ante diferentes periodos de permanencia en el bioterio experimental (6, 12, 18 días) con una única exposición al laberinto (5 min); y el otro grupo llamado Gplm (grupo de ratas sometidas al LCE repetidas veces (1, 6 y 12 veces, 1/d/5min) que pretendía evaluar los efectos hormonales de las exposiciones repetidas al LCE. Los grupos que se describen estaban formados por 5 ratas tipo wistar de un peso promedio de 250 gr. y las cuales fueron mantenidas bajo libre acceso a agua y comida y bajo los mismos niveles y ciclos de luz-oscuridad.

Después de completar cada exposición al laberinto se procedió a sacrificar cada animal y se recogieron entre 10 y 15 ml de sangre de los cuales se extrajeron entre 3 y 5 ml de suero para determinar en él los niveles de ACTH y Corticosterona por métodos estandarizados de radioinmunoensayo^{5,6}.

Resultados Obtenidos:

Los resultados obtenidos muestran que con los días de permanencia en el bioterio (6, 12 y 18 días) la ACTH tiende a disminuir sin que la Corticosterona muestre el mismo comportamiento monotónico y además sin haber diferencias comportamentales en el LCE.

Correspondencia: Carlos A. Conde, Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, UIS. A.A. 678 Bucaramanga, Colombia.

Instituciones participantes: Proyecto 1102-05-10218 Colciencias.

Laboratorio de Neurofisiología USP Ribeirao Preto**

Laboratorio de Comportamiento Exploratorio USP Ribeirao Preto***.

Grupo de Neurociencias UIS-UPB*.

Figura 1. EFECTOS DE LA PERMANENCIA EN EL LABORATORIO SOBRE ACTH Y CORTICOSTERONA DE RATAS EXPUESTAS AL LCE 1 VEZ

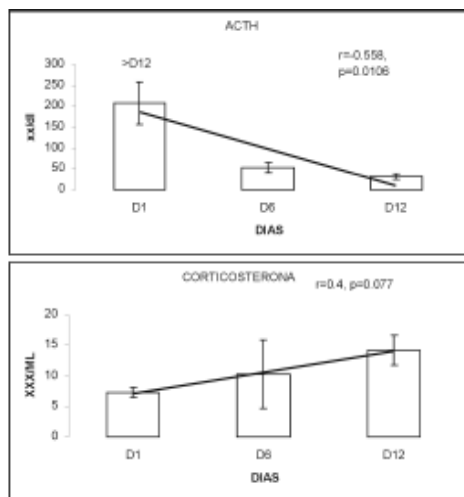


Figura 1. Promedio \pm EE de la concentración hormonal en ratas que permanecieron 6, 12 y 18 días en el bioterio experimental antes de una exposición al laberinto en cruz elevado.

Cuando el otro grupo de ratas fue sometido repetidas veces al LCE se presentó una disminución de la ACTH asociado con el número de veces de exposición del animal (1,6 y 12 veces) mientras que la corticosterona mostró una tendencia clara a aumentar.

El comportamiento de los animales en el LCE no evidenció habituación al brazo abierto.

Figura 2. EFECTOS DE LA DE EXPOSICIONES REPETIDAS AL LCE SOBRE LOS NIVELES DE ACTH Y CORTICOSTERONA

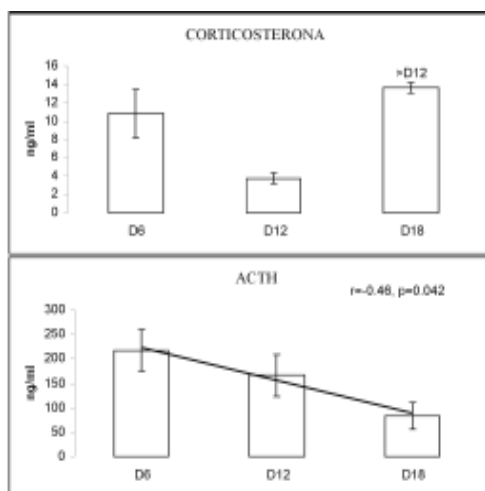


Figura 2. Promedio \pm EE de la concentración hormonal en ratas que fueron expuestas 1, 6 y 12 veces al laberinto en cruz elevado (1 vez/día/5 min)

Con base en los anteriores resultados se puede inferir que el tiempo de permanencia en el bioterio de experimentación produjo efectos sobre la secreción de ACTH que podrían interpretarse como un proceso de habituación al nuevo ambiente (traslado del bioterio de experimentación), estos cambios no se reflejaron en efectos comportamentales de la rata en el LCE. Por otro lado, las exposiciones repetidas al LCE sorprendentemente llevaron a una disminución de los niveles de ACTH en función de las experiencias repetidas lo cuál inicialmente sugeriría un proceso de habituación, sin embargo, el incremento de la corticosterona asociado a la disminución de la ACTH sugiere un proceso de sensibilización de las adrenales frente a concentraciones decrecientes de la hormona corticotrópica. Este resultado es coherente con la falta de habituación comportamental a los brazos abiertos del LCE frente a las exposiciones repetidas.

En conjunto, los datos sugieren que el proceso de memoria emocional asociado a los brazos abiertos del LCE, incluye cambios a largo plazo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y en esa dirección, los resultados fortalecen la propuesta de considerar este protocolo como un potencial modelo de estrés post-traumático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pellow S, File S. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1986; 24: 525-529.
2. Conde C, Ayala JO, Botelho S, Herrera AB, Velásquez MC. La vía visual puede ser el disparador de ansiogenidad en el modelo del laberinto en cruz elevado. *Salud UIS* 2001; 33(3): 191-202.
3. File S, Zangrossi JH, Sanders FI, Mabutt PS. Raised corticosterone in the rat after exposure to the elevated plus-maze. *Psychopharmacology* 1994; 113: 543-546
4. Yehuda, R. and Antelman, S.M. Criteria for rationally evaluating animal models of post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*. 1,33 (7) 1993 pp479-486
5. Moreira AC, Barizon EA, Sirva J.R. Montagem e Padronizacao do Radio - Imunoensaio do ACTH Plasmático. *Arq. Bras. Endocrinol.Metab.* 1987; 31: 19-22.
6. Simpson E.R., Waterman, M.R.: Esteroid Hormone Biosynthesis in the adrenal Cortex and its regulation by adrenocorticotropin. In *Endocrinology* 3rd ed. M Besser, H.G.Burger, and J.L. Jameson et al., Eds Philadelphia, W.B. Saunders Co 1995, pp 1630-1641.