

XV Jornadas de Investigación y Cuarto Encuentro de Investigadores en Psicología del Mercosur. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2008.

Rasgos conductuales y presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas (SHR).

Galeano, Pablo, Gómez Llambí, Hernán, Ottaviano, Graciela, Paglia, Nora, Milei, José y Lores Arnaiz, María Del Rosario.

Cita:

Galeano, Pablo, Gómez Llambí, Hernán, Ottaviano, Graciela, Paglia, Nora, Milei, José y Lores Arnaiz, María Del Rosario (2008). *Rasgos conductuales y presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas (SHR)*. XV Jornadas de Investigación y Cuarto Encuentro de Investigadores en Psicología del Mercosur. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-032/403>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/efue/Qg1>

Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.

RASGOS CONDUCTUALES Y PRESIÓN ARTERIAL EN RATAS ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSAS (SHR)

Galeano, Pablo; Gómez Llambí, Hernán; Ottaviano, Graciela; Paglia, Nora; Milei, José; Lores Arnaiz, María Del Rosario

Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires, UBACyT y Centro Universitario de Hipertensión Arterial, ININCA, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. CONICET

RESUMEN

Las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) son hiperactivas y presentan bajos niveles de ansiedad, siendo la hiperactividad disociable de la hipertensión. Para estudiar la relación entre otros rasgos conductuales de las SHR y la presión arterial (PA), 35 machos SHR y 36 ratas macho Wistar-Kyoto (WKY) de 10-11 semanas de vida fueron evaluadas en el Laberinto en Cruz Elevado (LCE) y en el Campo Abierto (CA; 3 sesiones), luego de lo cual se midió la PA. La PA de las SHR fue superior a la de las WKY ($p < .0001$). En ambas pruebas, las SHR exhibieron una mayor actividad motora (AM) horizontal (LCE: $p < .0001$; CA: $p < .0001$ las 3 sesiones) y vertical (LCE: $p < .0001$; CA: $p < .0001$ las 3 sesiones) y fueron menos ansiosas (LCE: $p = .0025$; CA: $p < .0001$ las 3 sesiones). En ninguna prueba la AM horizontal y la ansiedad de las SHR y WKY correlacionaron con la PA. Por el contrario, la AM vertical (rearing) de las SHR correlacionó con la PA en las sesiones 1 y 2 del CA ($r = .401$, $p = .017$; $r = .346$, $p = .042$). Los resultados indican que la AM horizontal y los niveles de ansiedad en las SHR son rasgos disociables de la PA mientras que la AM vertical parecería no serlo.

Palabras clave

SHR Hiperactividad Ansiedad Rearing

ABSTRACT

BEHAVIORAL TRAITS AND BLOOD PRESSURE IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS (SHR)

Spontaneously hypertensive rats (SHR) are hyperactive and display low levels of anxiety, their hyperactivity being dissociable from their hypertension. To study the relationship between other behavioral traits of SHR and blood pressure (BP), 35 ten-eleven weeks old male SHR and 36 male Wistar-Kyoto (WKY) rats of the same age were tested in the Elevated Plus Maze (EPM) and in the Open Field (OF; 3 sessions) tests, after which BP was measured. SHR showed significantly higher BP than WKY ($p < .0001$). In both behavioral tests, SHR displayed higher horizontal locomotor activity (EPM: $p < .0001$; OF: $p < .0001$ in the 3 sessions), higher vertical locomotor activity (EPM: $p < .0001$; OF: $p < .0001$ in the 3 sessions) and were less anxious (EPM: $p = .0025$; OF: $p < .0001$ in the 3 sessions). The horizontal locomotor activity and anxiety levels of SHR and WKY did not correlate with BP either in the EPM or the OF. Positive correlations were found between vertical locomotor activity (rearing) and BP in sessions 1 and 2 of the OF ($r = .401$, $p = .017$; $r = .346$, $p = .042$). The results showed that in SHR the low level of anxiety is, as in the case of hyperactivity, a behavioral trait dissociable from hypertension while vertical locomotor activity would not seem to be.

Key words

SHR Hyperactivity Anxiety Rearing

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La cepa de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) junto a sus controles normotensos Wistar-Kyoto (WKY) son uno de los modelos animales de hipertensión esencial en humanos más utilizado en investigación biomédica. Además de hipertensas, las SHR son hiperactivas y muestran bajos niveles de ansiedad, por lo que se las ha propuesto como un modelo animal del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad [1] y un modelo útil para el estudio de las bases genéticas de la ansiedad [2]. Se ha demostrado que los factores genéticos responsables de la transmisión de la hipertensión y la hiperactividad en las SHR no están estrechamente vinculados, ya que ambos rasgos pudieron ser disociados mediante cruzamientos selectivos [3]. Sin embargo, hay pocos estudios específicos que hayan evaluado si otros rasgos conductuales característicos de las SHR pueden ser disociados de la hipertensión. El presente trabajo tiene por objetivos: 1) Determinar si la hiperactividad y los bajos niveles de ansiedad de las SHR descritas en la literatura son fenómenos replicables en nuestro laboratorio, y 2) En caso de que los resultados sean replicables, estudiar si los anteriores y otros rasgos conductuales de las SHR son disociables de la presión arterial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales. 35 ratas macho espontáneamente hipertensas (SHR) y 36 controles macho normotensos Wistar-Kyoto (WKY) fueron alojados en condiciones de laboratorio estándar: 3-6 animales por jaula, temperatura $22 \pm 2^\circ\text{C}$, ciclo luz-oscuridad de 12 hs., y acceso a agua y comida ad libitum.

Procedimientos experimentales. A las 10-11 semanas de vida se realizó 1 sesión en el Laberinto en Cruz Elevado y 3 sesiones en el Campo Abierto a lo largo de 4 días, luego de lo cual se determinó la presión arterial sistólica.

Laberinto en Cruz Elevado (LCE). Consiste en un laberinto en forma de cruz elevado a 1m. del suelo con una plataforma central ($11 \times 11 \text{cm}$) y 4 brazos que emergen de la misma: 2 "brazos abiertos" sin paredes perimetrales con un pequeño reborde ($50 \times 11 \times 0.5 \text{cm}$), y 2 "brazos cerrados" con paredes perimetrales ($50 \times 11 \times 40 \text{cm}$). Durante 5 min. se registró la conducta exploratoria de cada animal mediante el programa EthoVision (VTMAS v. 1.50, Noldus). Los roedores muestran una marcada preferencia por la plataforma central y los brazos cerrados en comparación con los brazos abiertos. Un aumento en el tiempo de exploración de los brazos abiertos es un indicador de ansiolisis [4]. Las variables dependientes fueron: la distancia total recorrida (DTR), el tiempo en brazos abiertos (tBA) y el número de rearings (nR).

Prueba de Campo Abierto (CA). Consiste en una caja de madera ($1 \times 1 \text{m}$) con paredes perimetrales de 40cm. de altura. El suelo está marcado con 16 áreas periféricas ($20 \times 20 \text{cm}$) adyacentes a las paredes y 9 áreas centrales ($20 \times 20 \text{cm}$). Durante 10 min. se registró la conducta exploratoria de cada animal mediante el programa EthoVision. Los roedores tienden a evitar la exploración de las áreas centrales que son ansiogénicas [5]. Las variables dependientes fueron: la distancia total recorrida (DTR), el tiempo en áreas centrales (tAC) y el número de rearings (nR). La iluminación durante las pruebas de comportamiento fue indirecta y de baja intensidad (3 bombillas de 60 Watts apuntando al techo de la sala de experimentación).

Medición de la presión arterial. La presión arterial sistólica se determinó mediante pletismografía de la cola, método descrito con anterioridad [6].

Análisis estadísticos. Para comparaciones entre dos grupos se utilizó la prueba t de student ó la de Mann-Whitney. Para medidas repetidas se utilizó la prueba de Friedman seguida de Wilcoxon. Las comparaciones post-hoc se ajustaron mediante el método de Bonferroni. Para las correlaciones se utilizó el coeficiente de Pearson ó el de Spearman. Todas las probabilidades reportadas son a dos colas y se las consideró significativas al 5%.

RESULTADOS

Las SHR tuvieron valores de presión arterial (PA) significativamente superiores a las WKY (151.67 ± 11.85 vs. 118.64 ± 11.30 mmHg; $t=-12.01$, $p<.0001$). En el LCE las SHR mostraron una DTR 1.5 veces superior a las WKY ($t=-5.386$, $p<.0001$), permanecieron un tBA 1.5 veces superior ($t=-3.134$, $p=.0025$) y exhibieron un nR 1.9 veces mayor ($t=-5.931$, $p<.0001$). El aumento del tBA de las SHR indica menores niveles de ansiedad que las WKY. No se obtuvieron correlaciones entre la PA y las variables medidas en el LCE para ninguna de las cepas. En la prueba de CA la DTR por las SHR varió a lo largo de las 3 sesiones (chi-cuadrado=14.8, $p=.0004$), con una mayor DTR en la sesión 1 que en las 2 y 3 ($W=-3.669$, $p=.0004$; $W=-3.030$, $p=.008$), no habiendo diferencias entre las dos últimas ($p=n.s.$). En las WKY no hubo cambios en la DTR entre sesiones ($p=n.s.$). En cada una de las 3 sesiones, las SHR mostraron una DTR entre 3.3 y 2.8 veces superior a las WKY (s1: $U=14$, $p<.0001$; s2: $U=18$, $p<.0001$; s3: $U=5$, $p<.0001$). Estos resultados indican que las SHR fueron habituando su AM horizontal a lo largo de las sesiones de CA mientras que las WKY no, siendo las SHR hiperactivas en comparación con las WKY. El tAC en el CA no se modificó a lo largo de las sesiones para ninguna de las cepas ($p=n.s.$ ambos casos), permaneciendo las SHR un tAC entre 28.15 y 18.78 veces más que las WKY en las distintas sesiones (s1: $U=40$, $p<.0001$; s2: $U=40$, $p<.0001$; s3: $U=55$, $p<.0001$). Estos resultados indican que, al igual que en el LCE, las SHR mostraron menores niveles de ansiedad en comparación a las WKY, siendo la prueba de CA altamente ansiogénica para ambas cepas, ya que no hubo un aumento del tAC entre sesiones ni en el grupo de WKY ni en el de SHR. En las WKY el nR en el CA no se modificó a lo largo de las sesiones (s1 vs. s2: $W=-0.121$, $p=.917$; s2 vs. s3: $W=-1.733$, $p=.083$; s1 vs s3: $W=-1.72$, $p=.085$) a pesar de haber sido significativa la probabilidad asociada al estadístico de Friedman (chi-cuadrado=6.22, $p=.043$). Por el contrario, las SHR modificaron el nR entre sesiones (chi-cuadrado=6.985, $p=.029$), y éste resultado fue confirmado por los análisis post-hoc los cuales mostraron que el nR fue aumentando a lo largo de las sesiones, diferenciándose significativamente en la sesión 3 en comparación con la 1 ($W=-2.952$, $p=.008$). En cada una de las 3 sesiones el nR de las SHR fue entre 20 y 11.6 veces mayor al de las WKY (s1: $U=14$, $p<.0001$; s2: $U=1$, $p<.0001$; s3: $U=0$, $p<.0001$). Para ninguna de las sesiones de CA, ni para ninguna de ambas cepas, se encontraron correlaciones significativas entre la PA y la DTR ó entre la PA y tAC. Por el contrario la PA correlacionó con el nR en las sesiones 1 y 2 del CA en el grupo de SHR ($r=0.401$, $p=0.017$; y $r=0.346$, $p=0.042$). No se observaron, en ninguna de las sesiones, correlaciones entre la PA y el nR en el grupo de WKY.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como era esperable las SHR mostraron ser hipertensas (PA > 140 mmHg) diferenciándose significativamente de las WKY. En relación al primer objetivo del trabajo, los rasgos conductuales de las SHR, como la hiperactividad y los bajos niveles de ansiedad, fueron replicados en ambas pruebas. La AM horizontal de las SHR no correlacionó con la PA en ninguna de ambas pruebas, lo que apoya la disociación entre PA e hiperactividad descrita en la literatura [3]. En el CA las SHR mostraron habituación de su AM horizontal, mientras que las WKY no. Esto último podría deberse a que el CA fue una prueba altamente ansiogénica para las WKY, mostrando un tAC entre 18 y 28 veces menor que las SHR durante las tres sesiones. Las WKY tienden a mostrar conductas de inmovilización (freezing) cuando son expuestas a ambientes potencialmente peligrosos [7], lo que podría haber provocado durante la primera sesión de CA un nivel de AM horizontal "bajo", produciéndose un efecto de piso. Con respecto al segundo objetivo del trabajo se observó que, al igual que la hiperactividad, los niveles de ansiedad de las SHR pudieron ser disociados de la PA, ya que no hubo correlaciones entre el tBA y la PA en el LCE ni entre el tAC y la PA en el CA. A diferencia de los niveles de ansiedad, la AM vertical de las SHR correlacionó con la PA en las sesiones 1 y 2 del CA. La ausencia

de correlación entre la AM vertical y la PA en el LCE, quizás pueda ser atribuida a que esta última prueba elicito menor cantidad de rearings que el CA en las SHR (AM vertical en LCE: 12.71 ± 0.8 ; AM vertical en CA: $s1=26.63 \pm 1.81$; $s2=30.57 \pm 1.9$; $s3=32.06 \pm 2.03$). El alzamiento en patas traseras está descrito como una conducta defensiva cuya finalidad es obtener información del ambiente potencialmente peligroso [8]. Dielenberga et al. [8] han observado un aumento de PA de 15 mmHg cuando ratas Wistar fueron expuestas a un collar usado por un felino durante 15 días. Conjuntamente con el aumento de la PA se observó un aumento de conductas defensivas, entre las cuales se contaba el rearing. En resumen, los resultados obtenidos nos permiten concluir: 1) En las SHR las AM horizontal y los niveles de ansiedad son rasgos conductuales que pueden ser disociados de los niveles de presión arterial; 2) Por el contrario, la conducta defensiva de alzamiento sobre las patas traseras parecería ser un rasgo conductual no disociable de la presión arterial. Se necesitarían estudios específicos para determinar si los mecanismos genéticos responsables de la transmisión de la hipertensión en las SHR son compartidos, en parte, por aquellos que subyacen a conductas defensivas como el rearing.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] RUSSELL, V.A. (2007). Reprint of "Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder". *J Neurosci Methods*, 166(2), I-XIV.
- [2] HINOJOSA, F.R.; SPRICIGO, L.; IZIDIO, G.S.; BRUSKE, G.R.; LOPES, D.M. & RAMOS, A. (2006). Evaluation of two genetic animal models in behavioral tests of anxiety and depression. *Behav Brain Res*, 168(1), 127-136.
- [3] HENDLEY, E.D. & OHLSSON, W.G. (1991). Two new inbred rat strains derived from SHR: WKHA, hyperactive, and WKHT, hypertensive, rats. *Am J Physiol*, 261(2 Pt 2), H583-589.
- [4] PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S.E.; & BRILEY, M. (1985). Validation of open/closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*, 14(3), 149-167.
- [5] WALSH, R.N. & CUMMINS, R.A. (1976). The Open-Field Test: a critical review. *Psychol Bull*, 83(3), 482-504.
- [6] TOBLLI, J.E.; GRANA, D.; CAO, G. & MILEI, J. (2007). Effects of ACE inhibition and beta-blockade on plasminogen activator inhibitor-1 and transforming growth factor-beta1 in carotid glomus and autonomic ganglia in hypertensive rats. *Am J Hypertens*, 20(3), 326-334.
- [7] TEJANI-BUTT, S.; KLUCZYNSKI, J. & PARÉ, W.P. (2003). Strain-dependent modification of behavior following antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(1), 7-14.
- [8] DIELENBERGA, R.A.; CARRIVEB, P. & MCGREGOR, I.S. (2001). The cardiovascular and behavioral response to cat odor in rats: unconditioned and conditioned effects. *Brain Res*, 897(1-2), 228-237.