

Papel del ambiente sobre cognición y plasticidad en los modelos de ratas hipertensas y sus controles.

Lores Arnaiz, María del Rosario.

Cita:

Lores Arnaiz, María del Rosario (2005). *Papel del ambiente sobre cognición y plasticidad en los modelos de ratas hipertensas y sus controles. XII Jornadas de Investigación y Primer Encuentro de Investigadores en Psicología del Mercosur. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-051/253>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/ewYf/VSF>

PAPEL DEL AMBIENTE SOBRE COGNICIÓN Y PLASTICIDAD EN LOS MODELOS DE RATAS HIPERTENSAS Y SUS CONTROLES

Lores Arnaiz, María del Rosario
Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires

Resumen

En este trabajo se presenta una revisión de la literatura acerca de los efectos del tipo de ambiente sobre la variable hipertensión, en un modelo animal. La comparación entre la cepa de ratas espontáneamente hipertensas -REH- y cepas normotensas como la Wistar-Kyoto -WKY- y Sprague-Dawley se ha convertido en una herramienta muy útil para valorar variables de interés. En este trabajo presentamos un conjunto de investigaciones que han hallado efectos de la exposición a diferentes tipos de ambiente -enriquecido, común, empobrecido- sobre cognición, en especial, memoria de trabajo y memoria de largo plazo espacial-, plasticidad sináptica -en particular, producción de óxido nítrico mitocondrial -ONmt- y neuronal -ONn-, considerados indicadores válidos de plasticidad.

Palabras Clave

ambiente, hipertensión, cognición, plasticidad

Abstract

ENVIRONMENTAL EFFECTS ON COGNITION AND PLASTICITY IN HYPERTENSIVE RAT STRAINS

The objective of this paper was to make a review about environmental effects on hypertension and its consequences in different rat strains. We found comparisons between spontaneously hypertensive rats -SHR- and its normotensive controls, like the Wistar-Kyoto -WKY-, the Sprague-Dawley -SD- rats and others. Particularly, we were interested in the effects of enriched environments on cognition and synaptic plasticity in the SHR, WKY and SD strains. As hypertension damage cognition and synaptic plasticity, the exposition of animals to enriched environments could aid animals to restore these functions. A set of research papers on the effects of different type of environments on spatial working and long term memory, on mitochondrial and brain nitric oxide production are presented.

Key words

environment, hypertension, plasticity, cognition

En este trabajo se presenta una revisión de la literatura acerca de los efectos del tipo de ambiente sobre la variable hipertensión, en un modelo animal. Nuestro grupo de trabajo ha estudiado efectos del ambiente enriquecido -AE- sobre memoria de trabajo -MT- y de largo plazo -MLP- espacial, plasticidad sináptica, producción de óxido nítrico mitocondrial -ONmt- y neuronal -ONn- (Lores Arnaiz, S., D' Amico, Paglia, Arismendi, Basso, Lores Arnaiz, M. R., 2004) y tamaño de las neuronas nitrérgicas (López Costa, 2004) en ratas Sprague-Dawley pre-puberales, adultas y viejas. También hemos estudiado efectos de AE sobre la respuesta cortico-suprarrenal a estresores inevitables (Arias, Tessler, Galeano, Lores Arnaiz, 2003, 2004). De acuerdo con la literatura sobre el tema, nuestros resultados han mostrado un rendimiento significativamente mayor en MT, MLP, plasticidad sináptica, producción de ONmt y ONn en los animales mantenidos en AE, por comparación con animales mantenidos en ambiente común -AC-.

Junto con otro equipo de investigación (Basso, Ferder, Inserra, Paglia, Altamirano, Lores Arnaiz, M. R., 1999, 2000) estudiamos MT, MLP y conducta exploratoria en ratas Wistar tratadas con y sin inhibidores del sistema renino-angiotensina -ISRA- a diferentes edades y durante periodos de diferente duración. Los resultados mostraron un rendimiento cognitivo significativamente superior en los animales tratados con ISRA, por comparación con sus controles en todos los grupos comparados. Estudios anatómicos mostraron un tamaño significativamente mayor de las neuronas nitrérgicas hipocámpales y corticales y de sus somas y número de ramificaciones en los animales tratados con ISRA, por comparación con los no tratados. Como ya ha sido probado (Boveris et al., 2003), la actividad de la óxido nítrico sintasa aumenta durante los tratamientos con enalapril, indicando la existencia de mecanismos en común entre AE e inhibidores del ISRA.

En otro experimento (Arias, Tessler, Galeano, Lores Arnaiz, M. R.) estudiamos el efecto de AE sobre ratas macho SD sometidas a una de tres condiciones: 1) castración, 2) castración y suplementación con testosterona, 3) controles -AC. Se ha establecido que la castración deteriora funciones cognitivas. Los animales castrados mantenidos en AE mostraron una recuperación de su funcionamiento cognitivo -MT-, así como un aumento en su plasticidad sináptica medida por mtNOS y nNOS, a diferencia de los animales de AC.

Con el objetivo de establecer si efectos ambientales pueden también manifestarse en modelos que manipulan variables fisiológicas como hipertensión, decidimos hacer esta revisión.

SHR como modelo de ADHD

Las ratas espontáneamente hipertensas -SHR- han sido estudiadas como modelo del trastorno de déficit atencional con hiperactividad -ADHD-. SHR exploran más y son más activas que WKY, menos reactivas al reflejo de sobresalto que WKY y muestran una duración más corta frente a inmovilización audiogénica. Sus conductas se asemejan a la impulsividad característica en chicos hiperactivos, los cuales muestran conductas de alto riesgo.

SHR presentan problemas de aprendizaje y necesitan mayor número de ensayos para aprender la tarea de ir al brazo que contiene comida en el laberinto en T o aprender a repetir secuencias de conductas.

La administración de anfetaminas o metilfenidato mejora el rendimiento en sujetos con ADHD en tareas escolares que demandan repetición, y también mejora tareas cognitivas en la rata.

Hunziker, Saldana & Neuringer (1996) estudiaron efectos de AE y AC sobre variabilidad conductual y contingencias de refuerzo en ratas SHR y sus controles normotensos Wistar-Kyoto -WKY-.

No se corroboró la hipótesis de que EE podría acercar la variabilidad de SHR a la de WKY. El uso de una operacionalización de AE poco usual podría explicar en parte sus resultados. Algunas influencias del ambiente, no obstante, fueron observadas: animales SHR criados por madres WKY se aproximan más a éstos. Ratras de AE mostraron menor impulsividad que las de AC. AE aumentó las diferencias entre SHR y WKY.

SHR responden con mayor variabilidad a tareas que ofrecen

refuerzos que no requieren de variabilidad -como el palanqueo-, y consiguen igual rendimiento que WKY si el refuerzo exige variabilidad alta. SHR aprenden más rápido laberinto radial y de Morris por la mayor variabilidad inicial de esas tareas.

SHR tienden a mostrar más variabilidad así lo requiera la tarea o no, como sujetos con ADHD, mientras WKY sólo lo hacen si la variabilidad es reforzada.

Ferguson y Cada (2004) señalan que es frecuente considerar a las SHR como menos conductualmente reactivas que WKY, lo que muestra inconsistencias en la definición de reactividad. En este trabajo, estudiaron conductas sociales y no sociales, aprendizaje y memoria espacial en ratas SHR, WKY y Sprague-Dawley (SD) machos y hembras.

La medición de la presión sistólica en la adultez confirmó hipertensión en SHR. La conducta de juego juvenil mostró que SHRs fueron más sensibles a la cepa del compañero de juego que WKY y SD, jugando menos con SD y WKY que con SHRs. No hubo diferencias entre cepas en la conducta de dominancia, cuando llegaron a la adultez. SHR mostraron un reflejo de sobresalto acústico atenuado en comparación con WKY y SD. Su inhibición pre-pulso fue sustancialmente menor a las intensidades de decibeles más altas.

WKY ha sido considerado como un modelo animal de depresión, debido a su conducta extremadamente pasiva en las pruebas de natación forada (Lahmame et al., 1997a,b; Pare, 1989). WKY es también, por lo general, mucho menos activa en pruebas de *open field* que otras cepas (Berton et al., 1997; Sagvolden et al., 1993); no obstante, con respecto a las SHRs, las WKYs no siempre son hipoactivas (Ferguson and Cada, 2003).

La conducta de ansiedad en el laberinto en cruz elevado fue más prominente en las SD, como resultado de una coordinación motora más pobre, medida por su rendimiento en el rotor. La conducta en el laberinto en cruz elevado, así como la coordinación motora no mostraron diferencias entre SHR y WKY. El rendimiento en laberinto complejo y de Morris fue significativamente mejor en SHR. Estos resultados no sostienen la hipótesis de una reactividad conductual disminuida en la cepa SHR. Más bien sugieren la existencia de interacciones complejas entre ambientes sociales y no sociales y las capacidades y requerimientos conductuales de cada cepa.

La presión sistólica fue significativamente mayor en SHR que en SD o WKY

($F(2,78) = 81.16, P < .0001$) (medias de las cepas: SD = 136F3, SHR = 166F3, WKY = 135F1 mm Hg). La presión sanguínea no difirió significativamente por sexo ni hubo interacción significativa entre sexo y cepa. Estas medidas de presión sistólica se hallan dentro del rango de las informadas por otros investigadores para SHR y WKY (Taylor and Printz, 1996).

En el laberinto en cruz elevado el análisis de la frecuencia de entradas a los brazos cerrados mostró diferencias significativas por cepa: las SD entraron a los brazos cerrados más frecuentemente que SHR o WKY. La duración de las visitas a los brazos cerrados no mostró diferencias por cepa, siendo las visitas de los machos significativamente más largas que las de las hembras. El porcentaje de entradas a brazos abiertos fue significativamente más bajo en SD con respecto a SHR o WKY. La cepa SD entró a los brazos cerrados más frecuentemente que SHR o WKY. La duración total en brazos cerrados no fue significativamente diferente por cepa o sexo. El porcentaje de entradas a brazos abiertos fue significativamente menor en SD por comparación con SHR o WKY. La medida standard de ansiedad no mostró efectos significativos por cepa ni por sexo. Se ha probado que SHR tienen mayor reactividad cardiovascular al estrés que las WKY. Durante el desarrollo posnatal temprano la recaptación de norepinefrina aumenta en SHRs en diversas áreas cerebrales; la dopamina se halla en ese período disminuida. Se dedujo que en la fase pre-hipertensiva del desarrollo hay una inervación hipernoradrenérgica e hipodopaminérgica del cortex frontal.

Un conjunto de investigaciones han estudiado efectos de EE sobre los niveles de factores neurotróficos derivados del cerebro -BDNF- después de infarto cerebral (Zhao, Johansson, Kokaia, 2001; sobre la expresión de RNA mensajero para BDNF después de una oclusión de la arteria cerebral medial en SHR (Zhao, Mattsson, Johansson, 2000). Se sostiene la hipótesis de que EE puede estimular la plasticidad cerebral en el tejido restante. Los BDNF juegan un papel en la plasticidad neuronal dependiente de actividad y mejoran la eficiencia sináptica en circuitos hipocampales corticales. Mejoran la arborización axonal, aumentan el largo y la complejidad de dendritas de neuronas piramidales corticales y regulan la circuitería neuronal, modulando selectivamente la densidad inervadora de las sinapsis. La alteración de los niveles de BDNF dependiente del ambiente podría hallarse implicada en esta interacción, contribuyendo a la recuperación después de un infarto cerebral. (Johansson, 2001).

El interés por los efectos ambientales ha suscitado asimismo la atención de disciplinas muy diversas. Crespi & Denver han publicado Antiguos orígenes de la plasticidad humana durante el desarrollo. Sostiene que la experiencia temprana de la vida puede tener consecuencias fenotípicas de largo plazo. Un genotipo puede dar lugar a múltiples fenotipos según el ambiente en que se halle durante el desarrollo (Crespi & Denver, 2004). Condiciones estresantes in útero en mamíferos -incluidos los humanos- producen adaptaciones que pueden tener consecuencias negativas de salud que se expresen más tarde en la vida, como por ejemplo, el aumento de riesgo de hipertensión, diabetes tipo II y obesidad. Cuidado maternal alto y EE pueden compensar efectos del estrés pre o peri-natal. Los corticoesteroides juegan un papel fundamental en mediar la respuesta del animal al ambiente: se elevan por estrés ambiental, aumentan la tasa metabólica y movilizan el almacén de grasas.

REFERENCIAS

- Lores Arnaiz, S., D' Amico, G., Paglia, N., Arismendi, M., Basso, N., López Costa, Lores Arnaiz, M. R. (2004) Enriched environment, nitric oxide production and synaptic plasticity prevent the aging-dependent impairment of spatial cognition. *Molecular Aspects of Medicine* 25:91-101.
- Arias, P., Tessler, L., Galeano, P., Lores Arnaiz, M. R. (2003) Efectos del ambiente enriquecido sobre las respuestas al estrés en ratas SD Abstracts of XVII th ASN National Meeting. *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol 23:2.
- Arias, P., Tessler, L., Galeano, P., Lores Arnaiz, M. R. (2004) Efectos del ambiente enriquecido sobre la cognición en ratas SD castradas. Abstracts of XVIII th ASN National Meeting. *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol 24:5.
- Hunziker, M. H. L., Lisa Saldana, R., Neuringer, A. (1996). Behavioral variability in SHR and WKY rats as a function of rearing environment and reinforcement contingency. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*. 65:129-144.
- Ferguson, S. A., Cada, A. M. (2004) Spatial learning/memory and social and no social behaviors in the Spontaneously Hypertensive Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley rat strains. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 77: 583-594.
- Basso, N., Ferder, Inserra, E., Paglia, N., Altamirano, S., Lores Arnaiz, M. R. (1999)
- Basso, N., Ferder, Inserra, E., Paglia, N., Altamirano, S., Lores Arnaiz, M. R. (2000) Enalapril increases mitochondrial nitric oxide synthase in heart and liver
- Boveris, A., D' Amico, G., Lores Arnaiz, S., Costa, L., (2003). *Antiox. Red. Signal.* 5:691-697.
- Taylor, B. K., Peterson, M. A., Bashaum, A. T. (1995) Exaggerated cardiovascular and behavioral nociceptive responses to subcutaneous formalin in the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res.*201:9-12.