

2017 Octubre, 7(1): 1-1

ESTUDIO MORFOMÉTRICO DEL HIPOCAMPO CEREBRAL DE ANIMALES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EXPERIMENTAL

María Florencia Zappa Villar, Juliette López Hanotte, Joaquín Pardo, Rosana Crespo, Gustavo Ramón Morel, Lucía Soledad Trípodí, Gloria Miriam Cónsole, Paula Cecilia Reggiani.

Cátedra de Citología, Histología y Embriología B. Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata "Profesor Doctor Rodolfo R. Brenner" (INIBIOLP). Facultad de Ciencias Médicas. UNLP. florz87@hotmail.com

Introducción

La enfermedad de Alzheimer esporádico (EAe) es la patología neurodegenerativa más común y se caracteriza clínicamente por una progresiva pérdida de memoria y deterioro cognitivo siendo el hipocampo (Hc) una de las regiones cerebrales más afectada. Recientemente, se ha sugerido que la EAe es una enfermedad metabólica en la cual la utilización de la glucosa y la producción de energía en el cerebro se encuentran disminuidas. Evidencia consistente que apoya este concepto proviene de estudios experimentales en animales inyectados por vía intracerebroventricular (icv) con dosis bajas la droga diabetogénica estreptozotocina (STZ), el modelo animal STZ-icv. Este modelo de EAe es ampliamente utilizado debido a que se observan anomalías estructurales, neuroquímicas, y comportamentales que coinciden con las descritas en tal neuropatología. Recientemente pusimos a punto este modelo animal en nuestro laboratorio y demostramos que, 25 y 100 días post inyección de STZ, los animales presentan déficit en la memoria de reconocimiento de objeto nuevo y en la memoria espacial, un aumento del comportamiento similar a depresión y ansiedad.

Objetivos

- 1) Analizar los cambios en la neurogénesis, la neurodegeneración, la gliosis y la morfología del Hc de ratas con dos dosis de STZ-icv.
- 2) Evaluar el estrés oxidativo en la corteza de animales con dos dosis de STZ-icv.

Materiales y métodos

Se utilizaron ratas SD machos según los siguientes grupos experimentales (n=6/grupo): I- intactas, II- STZ1 y III- STZ3. Los animales de los grupos II y III, recibieron una inyección icv de STZ 1 o 3 mg/kg de peso corporal en PBS estéril, respectivamente, a través de cánulas previamente implantadas. El grupo I no recibió inyección icv. Luego de 24 días se procedió a la eutanasia por decapitación. Los cerebros removidos del cráneo se dividieron en dos mitades. En el hemisferio izquierdo se disecó la corteza para evaluar el estrés oxidativo mediante la cuantificación de peróxidos lipídicos mediante la técnica de TBARS (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico). El hemisferio derecho se fijó en una solución de paraformaldehído al 4% y se cortó en secciones coronales de 40 μ m de espesor. Se realizó inmunohistoquímica (IHQ) para neuronas maduras (NeuN), inmaduras (doblecortina, DCX), astrocitos (GFAP) y microglia (Iba1). Se cuantificaron las células inmunoreactivas para cada IHQ y se midió el volumen del *Stratum Radiatum* (SR) y del *Dentate Hilus* (DH) por el método de Cavalieri.

Resultados

Los grupos STZ1 y STZ3 no mostraron valores significativamente diferentes de TBARS en las cortezas cerebrales respecto del grupo intacto. A nivel del hipocampo, los animales con STZ3 mostraron una disminución en el volumen del SR respecto al control ($P \leq 0,05$), no se observaron cambios significativos en el volumen del DH con la STZ. Además, hemos observado una alteración en el número de neuronas inmaduras (DCX+) en el giro dentado. Específicamente, los animales del grupo STZ1 mostraron menos células inmaduras ($P \leq 0,05$) respecto al control. En la capa CA1 del Hc, el grupo STZ3 mostró una disminución del área inmunoreactiva para NeuN ($P \leq 0,05$) y del eje mayor de los núcleos neuronales ($P \leq 0,01$), respecto al grupo control. Se está analizando el número de células Iba1+ y GFAP+, sin embargo se observa cualitativamente que la STZ afecta la gliosis en el Hc.

Conclusiones

La STZ afecta la morfología del hipocampo cerebral, disminuye la neurogénesis, induce neurodegeneración, reduce el volumen del SR y probablemente aumenta la gliosis. En la corteza cerebral la STZ no modifica el estrés oxidativo en el tiempo estudiado. Como era de esperar, la dosis de 3 mg de STZ/kg de peso corporal mostró ser la más agresiva para el Hc de los animales. El modelo STZ-icv resulta útil para evaluar diversas estrategias terapéuticas y estudiar los eventos que ocurren a nivel molecular y morfológico en un cerebro con EAe experimental.