

EFECTO DE LA COLCHICINA SOBRE LA MEMORIA DE LARGO TERMINO

L. Fernández, L. Rodríguez y H. Pérez

Dirección de Neurociencias, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido: 24 de julio de 1985

ABSTRACT. The effect of colchicine on learning during a behavioral task with positive reinforcement was studied in rats. It was observed that this drug produces a decrease in the retention without affecting the acquisition when it is administered immediately after the training (60 μ g/kg, sc). These results suggest that colchicine affects some processes of the long-term memory.

RESUMEN. Se estudió el efecto de la colchicina sobre una tarea de aprendizaje con reforzamiento positivo en ratas. Se observó que la droga, administrada inmediatamente después del entrenamiento (60 μ g/kg, sc) disminuye la capacidad de retención cuando se compara con los controles, sin afectar la adquisición. Estos resultados sugieren que la colchicina afecta algún proceso en la formación de la memoria de largo término.

INTRODUCCION

En los últimos años se han dado a conocer trabajos acerca de la importancia de las proteínas cerebrales en la formación de la memoria de largo término (MLT)¹. En muchos de estos estudios se han utilizado inhibidores de la síntesis proteica y del flujo axoplásmico rápido, tales como la anisomicina, la colchicina y la puromicina²⁻⁴.

Rose y Sinha⁵ comprobaron que la colchicina, administrada por vía intraperitoneal a ratas, impide la acumulación de proteínas marcadas dentro del sinaptosoma. Por otra parte, se han obtenido evidencias de que la síntesis de proteínas es esencial para la formación de la MLT y se ha planteado que una vez ocurrida dicha síntesis en las neuronas, las proteínas son transportadas desde el cuerpo celular hasta las terminaciones dendríticas o axónicas, mecanismo que permitiría la "conversión" de la memoria de corto término en MLT⁵.

La colchicina es un alcaloide del cólchico (*Colchicum autumnalis*), conocido por su acción antiinflamatoria que se ha utilizado en el estudio de los mecanismos de la memoria debido a su acción inhibitoria del flujo axoplásmico rápido^{6,7}. La mayoría de los experimentos para estudiar el efecto de los inhibidores de la síntesis proteica y del flujo axoplásmico rápido se han realizado en modelos de entrenamientos aversivos⁸, con resultados contradictorios. Por el interés que tienen los trastornos del aprendizaje en los niños y con el objetivo de apoyar con estudios básicos algunas investigaciones clínicas, se decidió desarrollar un método sencillo de aprendizaje con reforzamiento positivo y reevaluar en este modelo el efecto de la colchicina sobre la MLT.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron 16 ratas machos albinas de la cepa Wistar, de 250 a 300 g de peso corporal, las cuales se les privó de alimentos durante 3 d y se les permitió tomar agua *ad libitum*.

Los experimentos se realizaron en una cámara anecoica, colocando el animal en una caja plástica transparente (Fig. 1). En un lado de la caja existía una puerta pendular que permitía al animal obtener comida (píldora

de ratonina comercial) desde una depresión situada en el piso exterior de la caja. La puerta y sus alrededores se pintaron para impedir la visualización del alimento por parte del animal.

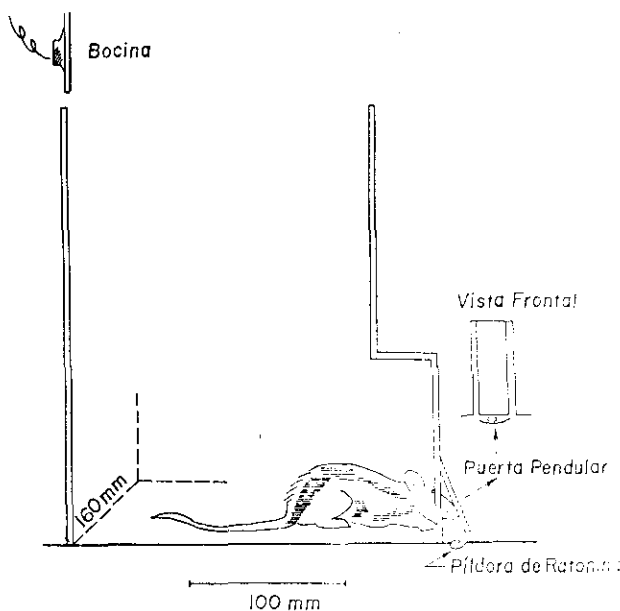


Fig. 1. Esquema de la caja experimental

El experimento se dividió en dos fases: una de moldeo y otra de entrenamiento.

Fase de moldeo. Consistió en mantener la puerta pendular abierta y permitir la observación de la pildora por parte del animal, dejándosele tener acceso al alimento en 10 ocasiones sucesivas. Posteriormente se cerraba la puerta y se dejó que el animal, empujándola con el hocico, tuviese acceso al alimento en 30 ocasiones más.

Fase de entrenamiento. Se comenzó al día siguiente de concluida la fase de moldeo. El animal se introducía en la caja y 3 min después se comenzaba el experimento. Se utilizó un estímulo auditivo como señal que indicaba al animal cuándo debía abrir la puerta y obtener comida. Este estímulo consistía en un tono de 250 Hz y 25 ms de duración, el cual se emitía por un fono-estimulador a través de un amplificador de audio y una bocina. Si el animal se dirigía a la puerta dentro de los 3 s siguientes al estímulo, su respuesta se consideraba positiva. En caso contrario, la respuesta se consideraba negativa. El intervalo entre una y otra prueba fue aproximadamente de 30 s, durante el cual la puerta se mantenía bloqueada. Se realizaron 40 pruebas diarias durante 5 d. En caso de respuesta negativa el experimentador también abría la puerta con el objetivo de mantener el reforzamiento.

Para la evaluación del efecto de la colchicina los animales se distribuyeron al azar en 2 grupos, un grupo control al que se le administró solución salina, y un grupo que recibió colchicina en una dosis diaria de 60μ g/kg inmediatamente después de cada entrenamiento.

La administración de la droga se realizó por vía subcutánea y a ciegas (con desconocimiento del experimentador).

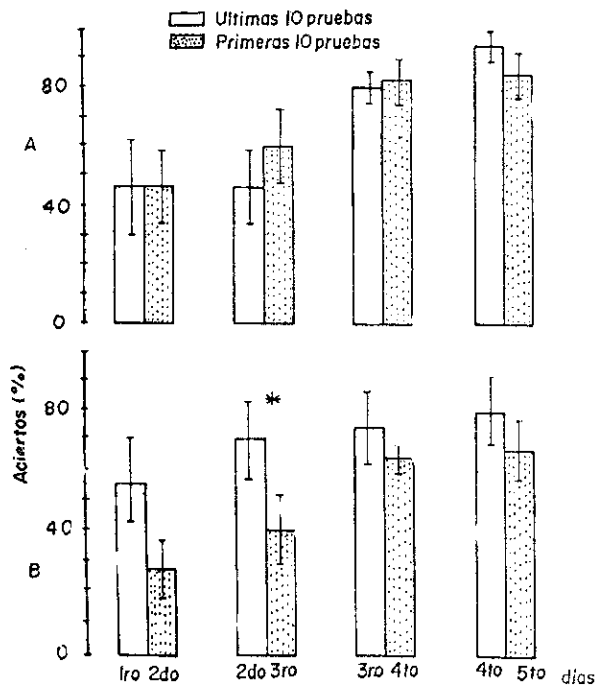


Fig. 2. Comparación de las 10 últimas pruebas de un día experimental con las 10 primeras del día siguiente (análisis de la varianza por bloque al azar) en el grupo control (A) y en el tratado con colchicina (B). Cada columna representa la media y el error estándar del número de aciertos. * ($p < 0,05$)

RESULTADOS

En la figura 2 se muestra la comparación del número de aciertos de las 10 últimas pruebas de un día experimental con respecto a las 10 primeras del día siguiente.

tanto para el grupo control como para el grupo tratado con colchicina (análisis de la varianza por bloque al azar). Se encontró que en el grupo control no existían diferencias significativas, mientras que en el grupo tratado con colchicina se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el segundo y tercer días.

Se realizó una comparación intergrupo de las curvas acumulativas de aciertos obtenidas cada día de entrenamiento. En la figura 3 se muestran las rectas teóricas del análisis de las pendientes. Se encontraron diferencias significativas entre el control y los animales tratados con colchicina en los días siguientes: primer día ($p < 0,05$); tercer día ($p < 0,05$); cuarto día ($p < 0,01$) y quinto día ($p < 0,01$). El primer día de entrenamiento el rendimiento fue mayor en los animales del grupo de colchicina, pero en días posteriores ocurrió a la inversa.

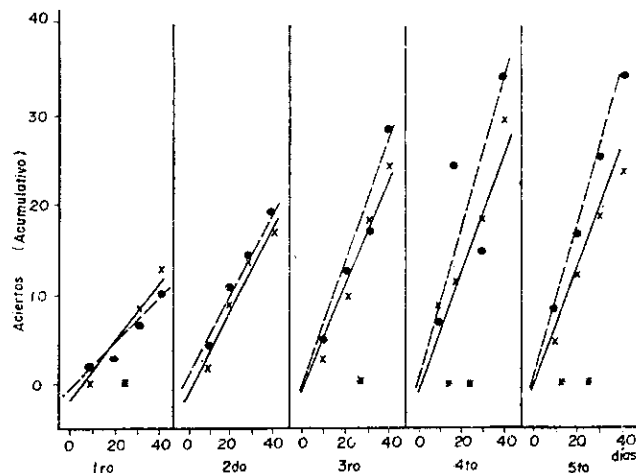


Fig. 3. Comparación inter-grupo (análisis de las pendientes) de las curvas acumulativas de aciertos de cada día de entrenamiento. Grupo control (---) y grupo tratado con colchicina (—). La gráfica muestra las rectas teóricas. * ($p < 0,05$) ** ($p < 0,01$)

DISCUSION

Los resultados descritos en este trabajo ponen en evidencia que la colchicina, administrada inmediatamente después del entrenamiento, retarda el aprendizaje, disminuyendo la retención sin afectar la adquisición. Estos resultados concuerdan con estudios previos realizados en modelos aversivos en los cuales la administración post-entrenamiento de inhibidores de la síntesis proteica y del flujo axoplásmico rápido afectan los mecanismos de la MLT^{2,3}.

Al comparar el acumulado de aciertos por día entre el grupo control y el tratado con colchicina se observó que este último se fue rezagando en el aprendizaje a partir del primer día. La comparación de las 10 últimas pruebas de un día experimental con las 10 primeras del día siguiente para cada grupo se hicieron con el objetivo de explorar el efecto de la droga sobre la MLT, teniendo presente que, de estar ésta afectada, los animales no serían capaces de recordar al día siguiente lo aprendido

el día anterior. En este tipo de análisis, a pesar de que sólo hubo diferencias significativas entre el segundo y tercer día, las medias de los aciertos de las 10 primeras pruebas desde el segundo al quinto día siempre fueron inferiores a las 10 últimas del día anterior correspondiente, en el grupo de colchicina. Por el contrario, en el grupo control ocurrió a la inversa, con excepción de la comparación hecha entre los dos últimos días. Estos resultados evidencian una tendencia a olvidar lo aprendido en los animales tratados con colchicina.

Según estudios realizados por algunos investigadores⁹, cuando se emplean agentes farmacológicos para estudiar la memoria se confrontan dos problemas: cómo distinguir la memoria de otras variables que influyen en el aprendizaje, y cómo diferenciar el almacenamiento mnésico de los procesos de recuperación del material memorizado. Aunque los fármacos pueden ser administrados antes del experimento, los estudios que emplean este tipo de diseño brindan poca información sobre los procesos de almacenamiento, a menos que se tengan en cuenta y se controlen bien otras variables concomitantes o subyacentes de naturaleza no mnésica. Los estudios que han propiciado los datos más útiles son aquellos en los que los fármacos son administrados a distintos intervalos tras la experiencia de aprendizaje. Este diseño permite controlar los efectos farmacológicos sobre los rendimientos no mnésicos, puesto que estas variables influyen preferentemente sobre la adquisición, que es cuando los fármacos ya no están presentes por haberse degradado o eliminado desde su administración el día anterior.

En este trabajo se tomaron en consideración estos criterios y se pudo constatar que tanto la actividad motora como la motivación de los animales no se vieron afectados durante los entrenamientos, por lo que la capacidad de adquisición diaria no se alteró.

CONCLUSIONES

Los resultados descritos en este trabajo sobre la alteración de la memoria de largo término por colchicina coinciden con los resultados de los estudios realizados por otros autores en modelos aversivos, lo cual indica que el modelo de aprendizaje con reforzamiento positivo desarrollado en el presente trabajo es también una alternativa válida para los estudios farmacológicos de la memoria.

BIBLIOGRAFIA

1. Agranoff B. W. Learning, memory formation and protein synthesis. 717-728, Academic Press, Inc., 1982.
2. Castro-Larrazabal G., Colotla V. A. and Rojas-Ramírez J. A. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 26, 193, 1983.
3. Flood J. F. and Landry D. W. *Pharmacology, Biochem. and Behav.* 15, 289, 1981.
4. Flexner J. B., Flexner L. B. and Stellar E. *Science*, 141, 57, 1963.
5. Rose S. P. R. and Sinha A. K. J. *Neurochem.* 27, 963, 1976.
6. Mc Clure W. O. *Adv. Pharmac. Chemother.* 10, 185, 1972.
7. Wilson L. and Friedkin M. *Biochemistry*, 5, 2463, 1966.
8. Lipton M. A., Dimascio A. and Killam K. F. Psicofarmacología, 699-717, Ediciones Revolucionarias, La Habana, 1983.
9. Lipton M. A., Dimascio A. and Killam K. F. Psicofarmacología, 747-759, Ediciones Revolucionarias, La Habana, 1983.

SOLICITUD DE INFORMACION

Durante el verano de 1986, el Dr. Hans Blokpoel y el Sr. Gaston Tessier, del Servicio Canadiense de la Fauna Silvestre, emplearon colores para marcar a las jóvenes Gaviotas Pico Roja (*Sterna caspia*) de una colonia del Lago Ontario en Canadá.

El objeto del programa es determinar la distribución anual de estas aves, especialmente sus rutas migratorias en Latinoamérica.

Para marcar las gaviotas, se ha empleado una banda de plástico que se coloca en la pata izquierda (amarilla con una línea horizontal negra). Además, cada gaviota recibe una banda metálica en la pata derecha.

Le agradeceríamos nos informe si ha visto estas aves marcadas con color y si le es posible, nos envíe una carta.

Se proyecta continuar en el futuro con este programa de marcado empleando colores, y eventualmente esperamos aprender más sobre la ecología de estas aves en sus zonas de invernada en Latinoamérica.

Por favor, informar sobre cualquier observación, dirigiendo su información a:

Dr. Blokpoel y Sr. Tessier
Bird Banding office
Canadian Wildlife Service
Ottawa, Ontario, Canada
K1A 0E7

Esta oficina central en Canadá ha coordinado todas las combinaciones de marcado empleando colores.