



ORIGINAL

## Inmunosenescencia prematura en ratones con una deficiencia en la síntesis de catecolaminas. Efecto del ambiente social



Antonio Garrido<sup>a,b</sup>, Julia Cruces<sup>a,b</sup>, Idoia Iriarte<sup>a</sup>, Catalina Hernández-Sánchez<sup>c,d</sup>, Flora de Pablo<sup>c,d</sup> y Mónica de la Fuente<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Fisiología Animal, Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Medicina Celular y Molecular, Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC), Madrid, España

<sup>d</sup> CIBERDEM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 28 de septiembre de 2015

Aceptado el 7 de enero de 2016

On-line el 4 de marzo de 2016

#### Palabras clave:

Inmunosenescencia prematura  
Deficiencia en tirosina hidroxilasa  
Catecolaminas  
Ambiente social  
Ratones macho

### R E S U M E N

**Introducción:** La salud depende del buen funcionamiento de los sistemas homeostáticos (el nervioso, endocrino e inmunitario) y de la adecuada comunicación entre ellos. Se ha comprobado que el estado funcional y redox del sistema inmunitario es un excelente marcador de salud, y que una inmunosenescencia prematura supone una menor esperanza de vida. Dado que las catecolaminas modulan la funcionalidad de las células inmunitarias, la alteración en su síntesis podría contribuir a esa inmunosenescencia. Entre las estrategias que se pueden utilizar para controlarla está el ambiente social.

**Objetivo:** Comprobar si una haploinsuficiencia de la tirosina hidroxilasa (TH), enzima limitante de la síntesis de catecolaminas, generaría una inmunosenescencia prematura, y si es posible la modulación de esta por el ambiente social.

**Material y métodos:** Se usaron ratones machos ICR-CD1 adultos ( $9 \pm 1$  meses) hemizigotos (HZ) para la tirosina hidroxilasa (TH-HZ) y controles (WT), que fueron distribuidos en cuatro subgrupos: WT > 50% (en la jaula, la proporción de WT fue mayor al 50%), WT < 50%, TH-HZ < 50% y TH-HZ > 50%. En leucocitos peritoneales se valoró la fagocitosis, quimiotaxis y linfoproliferación en presencia de lipopolisacárido. También, la actividad de las enzimas antioxidantes glutatión reductasa y glutatión peroxidasa, y el cociente glutatión oxidado/glutatión reducido.

**Resultados:** Los TH-HZ > 50% presentaron, en leucocitos, una funcionalidad y estado redox deteriorados respecto a WT > 50% y similar a ratones viejos. Sin embargo, los TH-HZ < 50% mostraron valores similares a los WT < 50%.

**Conclusión:** Una haploinsuficiencia de la enzima TH provoca una inmunosenescencia prematura, la cual puede ser compensada por la convivencia con un número apropiado de animales WT.

© 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Premature immunosenescence in catecholamines synthesis deficient mice. Effect of social environment

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Healthy state depends on the appropriate function of the homeostatic systems (nervous, endocrine and immune systems) and the correct communication between them. The functional and redox state of the immune system is an excellent marker of health, and animals with premature immunosenescence show a shorter lifespan. Since catecholamines modulate the function of immune cells, the alteration in their synthesis could provoke immunosenescence. The social environment could be a strategy for modulating this immunosenescence.

**Aim:** To determine if an haploinsufficiency of tyrosine hydroxylase (TH), the limiting enzyme of synthesis of catecholamines, may produce a premature immunosenescence and if this immunosenescence could be modulated by the social environment.

#### Keywords:

Premature immunosenescence  
Deficiency of tyrosine hydroxylase  
Catecholamines  
Social environment  
Male mice

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mondela@bio.ucm.es](mailto:mondela@bio.ucm.es) (M. de la Fuente).

**Materials and methods:** Adult ( $9 \pm 1$  months) male ICR-CD1 mice with deletion of a single allele (hemizygotic: HZ) of the tyrosine hydroxylase enzyme (TH-HZ) and wild-type (WT) mice were used. Animals were housed in four subgroups: WT > 50% (in the cage, the proportion of WT mice was higher than 50% in relation to TH-HZ), WT < 50%, TH-HZ < 50% and TH-HZ > 50%. Peritoneal leukocytes were collected and phagocytosis, chemotaxis and proliferation of lymphocytes in the presence of lipopolysaccharide were analyzed. Glutathione reductase and glutathione peroxidase activities as well as oxidized/reduced glutathione ratio were studied.

**Results:** TH-HZ > 50% mice showed a deteriorated function and redox state in leukocytes respect to WT > 50% and similar to old mice. However, TH-HZ < 50% animals had similar values to those found in WT < 50% mice.

**Conclusion:** The haploinsufficiency of TH generates premature immunosenescence, which appears to be compensated by living together with an appropriate number of WT animals.

© 2016 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El mantenimiento de la salud depende del correcto funcionamiento de los sistemas homeostáticos (los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario), y de la adecuada comunicación entre ellos, esto es, de la denominada comunicación neuroinmunoendocrina<sup>1</sup>. Entre las vías más relevantes en esta comunicación se encuentra la de las catecolaminas (CA), productos finales del eje simpático-adreno-medular, involucrado en la respuesta ante un estrés agudo<sup>2,3</sup>. Estas neurohormonas son capaces de modular la funcionalidad del sistema inmunitario a través de receptores alfa y beta adrenérgicos presentes en las células inmunitarias, aumentando o disminuyendo tanto la respuesta de la inmunidad innata<sup>2,4</sup> como de la inmunidad adquirida<sup>5</sup>. También la presencia de esos receptores en el sistema nervioso podría generar una modulación indirecta de la inmunidad por los neurotransmisores cerebrales liberados por acción de las CA que afectan la funcionalidad de los leucocitos<sup>2</sup>. Por ello, una alteración en este eje podría provocar un deterioro de la respuesta inmunitaria, y, consecuentemente, una pérdida del equilibrio homeostático y con ello de la salud.

Durante el proceso de envejecimiento los sistemas homeostáticos se van deteriorando y también la comunicación entre ellos<sup>6,7</sup>, lo que conlleva la mayor morbimortalidad que acontece en la vejez. El sistema inmunitario, que por sus características ha sido considerado el mejor marcador del estado de salud y longevidad del individuo<sup>7,8</sup>, sufre una serie de cambios y reestructuraciones con el envejecimiento, proceso denominado inmunosenescencia<sup>7,9,10</sup>. En el marco de la teoría de la oxidación-inflamación del envejecimiento, se ha propuesto al estado funcional de las células inmunitarias como marcador de la velocidad a la que cada individuo lleva a cabo su proceso de envejecimiento, esto es, de su edad biológica<sup>7,11</sup>. De hecho, se ha comprobado que animales de experimentación, cronológicamente adultos, que muestran una inmunosenescencia prematura, tienen un proceso de envejecimiento acelerado y una menor esperanza de vida<sup>11–13</sup>.

En base a que el mantenimiento de una adecuada respuesta homeostática en cada individuo depende de la genética del mismo, pero también del ambiente y estilo de vida<sup>7</sup>, se están investigando una serie de estrategias de tipo ambiental que permitan hacer más lento el proceso de envejecimiento. En este sentido se han propuesto diferentes sistemas de enriquecimiento ambiental que ralenticen la inmunosenescencia<sup>14</sup>. El ambiente social, entendido como el ambiente en el que un individuo se desarrolla, puede inducir cambios que condicionen a dicho individuo durante el resto de su vida<sup>15</sup>. En este contexto, Hashimoto et al.<sup>16</sup> comprobaron que animales sanos que convivían con otros con dermatitis desarrollaban pautas conductuales similares a las de los enfermos. También, se ha demostrado que la convivencia de un individuo sano con un enfermo conllevaba una inmunosupresión

del sano<sup>17,18</sup>. Así, el ambiente social se ha relacionado con la salud y el envejecimiento<sup>15</sup> y se ha comprobado que ambientes competitivos y negativos se acompañan de alteraciones inmunitarias y con aumento de citoquinas proinflamatorias<sup>19</sup>. No obstante, los posibles efectos beneficiosos de un ambiente social positivo sobre el sistema inmunitario no han sido investigados.

Por todo ello, el objetivo del presente estudio fue determinar si en un modelo de ratones con una haploinsuficiencia para la enzima tirosina hidroxilasa (TH), enzima limitante de la síntesis de CA, tiene lugar una inmunosenescencia prematura y, de observarla, si el ambiente social en el que se encuentren estos animales podría revertir dicha inmunosenescencia.

## Material y métodos

### Animales

Se usaron 20 ratones de la cepa ICR-CD1 machos adultos ( $9 \pm 1$  meses), de los cuales 10 fueron silvestres (*wild-type* [WT]) y 10 con la delección de un alelo de *Th* (hemizigoto [HZ]). Ambos genotipos se obtuvieron del cruce de machos ICR-CD1 silvestres y hembras ICR-CD1 TH hemizigotas. La cepa ICR-CD1 TH hemizigota fue generada mediante retro-cruces de la cepa C57BL6/J hemizigota para *Th* y la cepa ICR-CD1 silvestre durante al menos 10 generaciones<sup>20</sup>. La cepa C57BL6/J hemizigota para *Th* fue amablemente donada por el Dr. Palmiter<sup>21</sup> (Universidad de Washington, Seattle, WA, EE. UU.). Los animales usados fueron hemizigotos debido a que la mutación en homocigosis tiene una alta tasa de letalidad (aproximadamente del 90%) en estado embrionario<sup>20,21</sup>. Los ratones TH-HZ estaban sanos y aparentemente normales, sin signos de ninguna lesión asociada a la mutación. Los rangos de crecimiento de estos animales fueron similares a los de los animales WT.

### Diseño experimental

Los animales fueron estabulados en jaulas con diferente proporción de los genotipos WT y TH-HZ, y se clasificaron en cuatro subgrupos experimentales: WT > 50% (la proporción de WT fue mayor al 50% en relación con los TH-HZ en la jaula: 6 WT/4TH-HZ), WT < 50% (WT menos del 50%: 4WT/6TH-HZ), TH-HZ < 50% (TH-HZ menos del 50% en relación con los WT: 4TH-HZ/6WT) y TH-HZ > 50% (TH-HZ más del 50%: 6TH-HZ/4WT). Todos los animales fueron mantenidos con acceso tanto a comida como agua *ad libitum*. La temperatura ( $22 \pm 2$  °C) y la luz (fotoperíodo invertido) estuvieron controladas. Todos los ratones fueron manipulados según las directrices del Consejo de la Unión Europea (2010/63/EU), del Real decreto de la legislación española (RD/53/2013) y con la aprobación del Comité de Experimentación Animal de la Universidad Complutense de Madrid.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5043894>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5043894>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)