ISBN 970-27-1045-6

EFECTOS DIFERENCIALES DE LA TRIMETILAMINA SOBRE LA ACTIVIDAD EPILEPTIFORME Y LA CONDUCTA CONVULSIVA INDUCIDA POR LA 4-AMINOPIRIDINA EN RATAS EN LIBRE MOVIMIENTO.

Laura Medina-Ceja*, Consuelo Ventura-Mejía

Departamento de Biología Celular y Molecular, CUCBA,
Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.
Correo electrónico: lmedina@cucba.udg.mx

El papel de las uniones comunicantes en la actividad epileptiforme inducida por diferentes fármacos en varios modelos de epilepsia *in vitro* se ha demostrado plenamente. Por su parte, estudios *in vivo* han demostrado los efectos anti-epilépticos y pro-epilépticos de las drogas que bloquean las uniones comunicantes y que las abren, respectivamente. Trabajos previos de nuestro laboratorio han demostrado que los efectos epileptiformes de la 4-aminopiridina (4-AP, 10 nmoles) se ven modificados con la administración de la trimetilamina (TMA, 500nmoles), tanto la conducta convulsiva como el patrón EEG epileptiforme (ver trabajo de C. Ventura-Mejía, en estas memorias). En el presente trabajo, se determinó los efectos de la TMA con diferentes protocolos de administración y concentraciones de la misma sobre la conducta convulsiva y la actividad epileptiforme inducida por la administración de 4-AP en las regiones de la corteza entorrinal y el hipocampo en ratas en libre movimiento.

Para este propósito, se utilizaron un par de electrodos de superficie para registrar la región de CA1 del hipocampo derecho como izquierdo. Se implantó una cánula guía-electrodo que funcionó para insertar una aguja de inyección de las diferentes drogas utilizadas y a la vez como electrodo de registro para la región de la corteza entorrinal derecha. Se trabajaron con los siguientes grupos: A) Después del registro basal (30 minutos) se co-inyectó 4-AP (10 nmols) con TMA (100 nmoles) durante 5 minutos, a un flujo de 0.2 0.2 μl/minuto y el registro EEG se continuo por 120 minutos más. B) En este grupo los animales recibieron TMA (500 nmoles) y después de 30 minutos se les administró una dosis subconvulsiva de 4-AP (2 nmoles). C) Los animales fueron inyectados con 4-AP (10nmoles) y después de 30

minutos se les administró TMA (500 nmoles). En los grupos B y C el registro EEG se efectuó durante 90 minutos después de la administración de la última droga.

Los resultados fueron los siguientes: A) El protocolo de administración conjunta de 4-AP y TMA produjo la presencia de descargas epileptiformes dispersas de amplitud elevada en la región de inyección durante los primeros 20 minutos y en algunas ratas esta actividad epileptiforme se propago a la región de CA1. Esta actividad epileptiforme se correlacionó con la escala de Racine de 0, 1, 3 y 5. B) En este grupo de animales no se presentaron cambios en la actividad EEG o en la conducta, pero después de la administración de la 4-AP las ratas iniciaron con descargas epileptiformes durante los primeros 20 minutos que se correlacionaron con la escala de Racine de 0, 1 y 3. C) En

este grupo la 4-AP produjo un patrón de descargas epileptiformes que se correlacionaron con las escalas de Racine de 0, 1, 2 y 3, estos animales permanecieron con esta actividad y una escala de 3 durante los primeros 30 minutos después de la aplicación de TMA, pero la conducta convulsiva y la actividad epileptiforme disminuyeron paulatinamente hasta regresar a las condiciones basales

A

Rat	Behavior post 4AP+TMA 0-10 min.	10-20 min.	20-30 min.	30-40 min.	40-50 min.	50-60 min.	60-70 min.	*
1	0/1/3/5	0/1	3	1	-	-	-	23
2	0/1/3	1/3	-	-	0/1/3	-	-	45
3	0/1/5	0/5	0	1	-	-	-	40
4	0/1/3	1	-	-	-	-	-	20
5	0/1/5	5	5	-	-	-	-	23
6	0/1/3	1/3	-	-	-	-	-	15

B

Rat	Behavior post TMA 0-10 min.	10-20 min	20 -30 min	Behavior post 4AP 0-10 min	10-20 min.	20-30 min.	30-40 min.	40-50 min.	50-60 min.	60-70 min.	70-80 min	80-90 min	*
1	-	-	-	0,1,3	3	-	-	-	-	-	-	-	14
2	0	-	-	0,1,3	1,3	3	-	-	-	-	-	-	25
3	1	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	35
4	0	-	-	0	1	1	3	-	-	-	-	-	36

C

Rat	Behavior post 4-AP 0-10 min.	10 -20 min	20 -30 min	Behavior post TMA 0-10 min	10-20 min.	20-30 min.	30-40 min.	40-50 min.	50-40 min.	60-70 min.	70-80 min	80-90 min	*
1	1,3	1	1	0	3	3	-	-	-	-	-	-	30
2	0,1	0,1	1	0,3	1,3	1,3	3	-	-	-	-	-	35
3	0,1,3	0,1,3	1,3	3	3	0,1,3	0	3	-	-	-	-	46
4	1,3	1,3	1,3	3	1,3	3	-	-	-	-	-	-	26

Tabla 1. Conducta convulsive de tres grupos de ratas tratadas con: A) Una dosis convulsiva de 4-AP (10nmols) y co-inyección de TMA (100 nmols). B) TMA (500 nmols) y después de 30 minutos la inyección de una dosis subsonvulsiva de 4-AP (2 nmols). C) 4-AP (10 nmols) y después de 30 minutos la inyección de TMA (500 nmols). Los valosres representan diferentes conductas convulsivas de acuerdo a la escala de Racine modificada para este modelo: **0** Paro conductual (inmóvil), piloerección, excitación e hiperventilación. **1** Movimientos de la boca, labios y lengua, movimientos de vibrisas y salivación. **2** Clonus de cabeza y ojos. **3** Clonus de extremidades delanteras y sacudidas "de perro mojado". **4** Convulsiones clónicas. **5** Convulsiones clónicas con pérdida de postura y saltos descontrolados. El símbolo **-** representa conducta no convulsiva. ***** Tiempo al cual se registro el cambio de conducta (minutos).

Con los resultados obtenidos se concluye que la TMA produce cambios diferenciales en la conducta convulsiva como en la actividad epileptiforme, de acuerdo a los protocolos de administración y concentración del abridor de las uniones comunicantes, TMA. De igual manera, se puede sugerir un posible papel facilitador de los abridores de las uniones comunicantes sobre la actividad epileptiforme en estas regiones en particular, CA1 y corteza entorrinal. *Apoyo por U. de G. P3E 2006.*