ISBN 970-27-1045-6

PARTICIPACIÓN DE LA VIA DE SEÑALIZACIÓN P38/SAPK EN LA MUERTE NEURONAL HIPOCAMPAL, EN UN MODELO DE EXCITOTOXICIDAD POR GMS

Navarro-Meza M[1]., Chaparro-Huerta V[2]., Reyes-Gomez J[3]., Beas–Zarate C[1,2]., Feria-Velasco A[1]., Rivera Cervantes M[1]. mrivera@cucba.udg.mx

[1]Laboratorio de Neurobiología Celular, Universidad de Guadalajara; [2]CIBO, IMSS; [3]Facultad de Ciencias, Universidad de Colima; México.

La estimulación excesiva de los receptores a glutamato (R-Glu) ionotrópicos, como son el R-NMDA y el R-AMPA, producen excitotoxicidad en varias regiones cerebrales. La composición molecular de estos receptores y su regulación por sistemas de señalización intracelular podría ser determinante en el desarrollo de mecanismos neurodegenerativos progresivos en el sistema nervioso central. La vulnerabilidad regional selectiva a la hipoxia-isquemia y a la excitotoxicidad están influenciadas por cambios en el desarrollo del SNC. En los modelos de excitotoxicidad la susceptibilidad al daño, por agonistas de los R-Glu, depende de la etapa del desarrollo y además el tipo de muerte celular es distinto para las diferentes regiones y tipos neuronales (McDonald y Johnston, 1990; Portera-Cailliau y col., 1997b). Estas observaciones sugieren que, la respuesta regional o celular del cerebro a la excitotoxicidad depende por lo menos parcialmente de los cambios en la expresión y función de los R-Glu, relacionados con la edad.

Estudios en neuronas de hipocampo y corteza cerebral en cultivo sugieren que gran parte de la muerte celular es mediada a través de la activación del R-NMDA, probablemente reflejando su especial capacidad para regular la entrada masiva de Ca^{++} a la célula (Choi, 1992). Sin embargo, la activación de los R-AMPA puede contribuir a la sobrecarga de Ca^{++}, en condiciones donde la actividad del R-NMDA se reduce, por ejemplo, por acidez extracelular (Dugan y Choi, 1999). De hecho, existen datos que indican un efecto neuroprotector de algunos antagonistas a R-AMPA, como CNQX y/o Nasp (1-naftil acetil espermidina) sobre la muerte celular retardada (Oguro y col., 1999; Cheung y col., 1998).

Se ha reportado una posible relación entre los cambios en la expresión de la subunidad GluR2, y/o de otras subunidades, en la muerte neuronal retardada, lo que resalta la importancia del estudio de las vías de señalización que alteran la expresión de las subunidades de los R-Glu, bajo condiciones de excitotoxicidad.

Ademas resultados de estudios *in vivo,* al igual que los análisis *in vitro*, sugieren que diferentes estímulos de estrés resultan en la activación de diferentes vías de señalización, como la JNK y la p38, lo que podría resultar en muerte celular. Por otra parte, la actividad basal alta de p38, en neuronas centrales, esta en contradicción con la hipótesis de que p38 responde a estímulos de estrés induciendo apoptosis; lo anterior indica que se requieren mas estudios para determinar el papel fisiológico de la p38 en el SN; así como en condiciones de daño neuronal, inducido en modelos experimentales *in vivo*.

Por todo lo anterior en este trabajo se pretende evaluar la participación de la vía de señalización p38/SAPK, con el uso de inhibidores específicos en un modelo de excitotoxicidad

inducida por la administración subcutánea (s.c.) neonatal de GMS, asegurando así la entrada del glutamato al SNC, con el propósito de establecer el papel de las proteínas cinasas en el fenómeno de muerte neuronal y en la regulación de la expresión de las subunidades a los R-Glu en el hipocampo y corteza cerebral.

Un estudio del daño morfológicos neuronal, la participación de la vía p38, y los cambios en la expresión de algunas de las subunidades de los R-Glu (NR1 GluR1 Y GluR2), por RT-PCR; fueron evaluados en el hipocampo de ratas en edad neonatal, a las cuales se les administro GMS, vía s.c., (4mg/g de peso corporal) los días 1,3,5 y 7 posnatal).

La administración de GMS en etapa neonatal, por vía subcutánea, induce: daño excitotóxico a través de la conformación de los R-Glu con una alta permeabilidad al Ca^{2+}, un incremento en el número de células apoptóticas positivas a TUNEL y además la co-administración de GMS y de SB203580 evita significativamente la muerte neuronal.

Referencias

- Davalos A, Castillo J, Serena J, Noya M (1997) Duration of glutamate release after acute ischaemic stroke. *Stroke* 28:708-710.
- Ankarkona M, Zhivotovsky B, Holmstrom T (1996) Lamin and beta-tubulin fragmentation precedes chromatin degradation in glutamate induced neuronal apoptosis. Neuroreport 7:2659-2664.
- Portera-Cailliau C, Price DL, Martin LJ (1997b) Non-NMDA and NMDA receptor-mediated excitotoxic neuronal death in adult brain are morphologically distinct: further evidence for an apoptosis–necrosis continuum. *J Comp Neurol* 378:88-104.
- Nicotera P, Leist M, Manzo L (1999) Neuronal cell death: a demise with different shapes. *Trends Pharmachol Sci* 20:46-51.
- Choi DW (1992) Excitotoxic cell death. *J Neurobiol* 23:1261-76.
- Dugan LL, Choi DW (1999) Hypoxic-ischemic brain injury and oxidative stress. En Basic Neurochemistry. *Editores:*Siegel JG, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD. Lippincott-Raven Press, PH. pp 711-729.
- Oguro K, Oguro N, Kojima T, Sonja Y, Calderone A, Zheng X (1999) Knockdown of AMPA receptors GluR2 expression causes delayed neurodegeration and increases damage by sublethal ischemia in hippocampal CA1 and CA3 neurons. *J Neurosci* 19:9218-9227.

Este trabajo fue financiado parcialmente por: CONACyT No. U48002-M al UDG-CA-414 y promep (proyecto 103.5/05/1655.