

EFFECTE DE LES CONVULSIONS LIMBIQUES SOBRE L'EXPRESSIO DE TRES FACTORS NEUROTROFICS: NGF, BDNF I NT3, A L'HIPOCAMP DE RATA. COMPARACIO ENTRE DIFERENTS MODELS EXPERIMENTALS D'EPILEPSIA.

N. Rocamora¹, J.M.Palacios², G. Mengod²

¹Biologia Cel.lular. Facultat Biologia. Universitat de Barcelona

²Dept. Neuroquímica. CID-CSIC.

El desenvolupament i manteniment de les cèl.lules neuronals i les seves xarxes depèn de la presència de factors neurotròfics, molècules que sintetitzades en quantitat limitant per les cèl.lules diana o "target" (postsinàptiques) són transportades de forma retrògrada als cossos neuronals (presinàptics). Si bé el "nerve growth factor" (NGF) ha estat durant més de tres dècades la única molècula aïllada amb capacitats neurotròfiques, el descobriment, en els darrers tres anys, d'altres molècules; "brain-derived neurotrophic factor" (BDNF), "neurotrophin-3, 4 i 5" (NT3, NT4 i NT5) que comparteixen característiques estructurals i funcionals amb l'NGF ha portat a la inclusió de totes elles a l'anomenada família de les neurotrofines (NTF). Malgrat la seva elevada homologia, les diferents NTF s'ha demostrat que actuen sobre poblacions neuronals específiques (si bé solapades), així com en diferents moments al llarg del desenvolupament. El fet de que, en el SNC, les NTF es concentrin majoritàriament a l'hipocamp, juntament amb la seva ubicació preferent a les neurones, fa suposar que les alteracions en l'activitat neuronal del sistema límbic puguin afectar la regulació de l'expressió d'aquestes molècules.

Hem produït dos models d'alteració experimental de l'activitat neuronal del sistema límbic: (a) la introducció de petites lesions electrolítiques en el hilus del gir dentat de l'hipocamp i (b) la injecció intrahipocampal (a nivell del stratum radiatum de la CA1) d'àcid quinolínic. En ambdós models es provoquen alteracions tant de l'activitat elèctrica (canvis en el EEG) com del comportament (estereotípies, "wet dog shakes", convulsions...). Seguidament, hem analitzat els nivells de mRNA de tres NTF; NGF, BDNF i NT3, mitjançant la hibridació in situ d'oligonucleòtids (48mer) específics per a cada una d'elles, sobre talls de criostat (20µ) obtinguts a partir de cervells d'animals sacrificats a diferents temps (entre 1 i 24-48 hores) després de la injúria (lesió electrolítica o injecció d'àcid quinolínic). Els resultats obtinguts demostren, en ambdós models, un increment important del nivell de mRNA per l'NGF (entre 8-10 cops respecte al valor basal) i el BDNF (entre 20-30 cops), a la capa de cèl.lules granulars del gir dentat de l'hipocamp. A més a més, aquest increment és ràpid (màxim a les dues-tres hores després de l'inici de les convulsions), bilateral i transitori (torna a valors basals a les 12 hores per l'NGF i entre 24-48 hores pel BDNF). Contràriament, pel que fa al nivell de mRNA del NT3 observem, en ambdós models, una clara, bilateral i també transitòria disminució a la mateixa capa cel.lular. Els nivells mínims s'assoleixen a les 10-12 hores després de la injúria, recuperant-se posteriorment els valors basals, entre les 24-48 hores.

La comparació dels resultats presentats amb els obtinguts per altres autors en d'altres models d'epilepsia; injeccions sistèmiques o locals d'àcid kaïníc (Zafra et al. 1990, EMBO J. 9, 3545; Dugich-Djordjevic et al. 1992, Neuroscienc 47, 303; Ballarín et al. 1991, Exp. Neurol. 114, 35; Gall et al. 1991, Mol. Brain Res. 9, 113), inducció de kindling (Enfors et al. 1991, Neuron 7, 165), demostra un total acord pel que fa a la sobreexpressió de l'NGF i el BDNF, en tots ells, fet que per l'NGF s'havia postulat que podia tenir rel.lació amb els fenòmens de "plasticitat" (reorganitzacions sinàptiques) associats als canvis d'activitat funcional. Contràriament, pel que fa al NT3, en cap d'aquests models es descriu la disminució trobada per nosaltres, en principi en la lesió del hilus (Rocamora et al. 1992, Mol. Brain Res. 13, 27) i posteriorment confirmada també pel cas de l'injecció d'àcid quinolínic.