

El factor de creixement nerviós (NGF) protegeix les neurones colinèrgiques neostriatals de la lesió induïda per acid quinolínic.

Esther Pérez-Navarro, Jordi Alberch, Nancy Calvo i Jordi Marsal.

Laboratori de Neurobiologia Cel·lular i Molecular, Departament de Biologia Cel·lular i Anatomia Patològica, Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona.

En aquest treball hem estudiat el possible paper protector del factor de creixement nerviós (NGF) sobre les neurones colinèrgiques després de la injecció d'àcid quinolínic (AQ) en el nucli neostriat. L'AQ actua com un aminoàcid excitador ja que és un agonista de receptors N-metil-D-aspartat (NMDA) i per tant destrueix selectivament a aquelles neurones que posseeixen receptors d'aquest tipus, d'entre d'altres les neurones colinèrgiques del nucli neostriat. Es van efectuar dues injeccions intraestriatals d'AQ en la rata, i passats 6 dies es van mesurar 2 paràmetres: l'activitat de l'enzim colina-acetil transferasa (ChAT) i el contingut en NGF. La injecció d'AQ provocava una disminució de l'activitat ChAT (68 nmols: 24%; 125 nmols: 31%; 250 nmols: 36%) i un augment de l'NGF (a partir de 34 nmols d'AQ) de manera dosi depenent. Això suggeria que l'NGF podria tenir un paper protector a baixes concentracions d'AQ (34 nmols). Per comprovar aquesta hipòtesi, es va injectar NGF (1 µg) juntament amb una dosi d'AQ (68 nmols) en la qual l'augment d'NGF endògen ja no protegia les neurones colinèrgiques. Es va observar que l'NGF injectat exògenament revertia totalment l'efecte de l'AQ i inclús feia augmentar l'activitat ChAT (30 %) per sobre dels valors control. La injecció d'NGF sol no modificava significativament l'activitat ChAT.

Ha estat descrit que un dels trets característics que acompanyen a la injecció d'AQ és una elevada proliferació i reacció dels astrocits. Els astrocits en aquesta situació o en cultiu, poden sintetitzar i alliberar NGF. Per tal de veure el paper que té la glia en tot aquest mecanisme, es va estudiar l'efecte d'un altre factor tròfic, el factor de creixement dels fibroblasts (FGF), el qual indueix la síntesi i alliberació d'NGF per astrocits en cultiu. La injecció d'FGF (0.2 µg) juntament amb AQ (68 nmols) protegia també de l'efecte de l'AQ però sense augmentar l'activitat ChAT per sobre dels nivells control com succeïa amb l'NGF. L'efecte produït per l'FGF podria estar mediat per un augment d'NGF alliberat per astrocits ja que la injecció d'FGF i AQ provoca un augment del contingut d'NGF major que la injecció d'AQ sol, suggerint que l'augment d'NGF endògen observat després de la injecció d'AQ és es degut als astrocits.

D'altre banda també es va estudiar l'efecte que tenia l'AQ sobre cultius primaris de cèl·lules neostriatals i l'efecte de l'administració d'NGF. L'AQ destrueix també les neurones colinèrgiques en cultiu però el seu efecte és molt més dràstic en cultius neuronals purs que en cultius mixtes, on hi ha cèl·lules gials. Els dos tipus de cultius són protegits de l'efecte de l'AQ per l'NGF (100 ng/ml). D'altre banda, el tractament dels cultius mixtes només amb NGF, indueix un augment de l'activitat ChAT (60 %). Aquests resultats suggereixen que la glia pot estar implicada en aquest mecanisme protector.

Aquest estudi suggereix que l'administració d'NGF pot ser molt important en la prevenció i tractament de malalties neurodegeneratives on es troben implicades les neurones colinèrgiques, com la malaltia de Huntington o la malaltia d'Alzheimer.

Aquest treball ha estat subvencionat per la CICYT.