

ALTERACIONES HIPOTALÁMICAS EN MONOS MPTP CRÓNICOS (3 AÑOS Y MEDIO). DETERMINACIONES DE PROLACTINA Y CORTISOL EN PLASMA. **Barcia C.¹, Bautista V.¹, Sánchez-Bahillo A.¹, Almirall H.², Herrero M.T.¹**
¹Neurología y Neurocirugía Experimental, Universidad de Murcia; ²Dept. Psiquiatría i Psicobiología, Universidad de Barcelona.

Los trastornos que se producen en el hipotálamo en la enfermedad de Parkinson no son bien conocidos. Si bien han sido descritos cambios hormonales y alteraciones de diversas funciones vegetativas, que corresponden a una afectación del eje hipotálamo hipofisario, los datos publicados encierran todavía grandes contradicciones. En este estudio presentamos las determinaciones de cortisol y prolactina de monos parkinsonianos crónicos a lo largo de las 24 horas del día.

Fueron utilizados siete monos macho adultos (*Macaca fascicularis*). Cinco de ellos fueron tratados con dosis sistémicas de MPTP vía intravenosa hasta conseguir un síndrome parkinsoniano estable. Estos monos no fueron tratados con levodopa ni ningún agonista dopaminérgico. Dos monos fueron utilizados como control. Al tercer año de parkinsonismo, las muestras de plasma fueron obtenidas a intervalos de 3 horas. La obtención de las 8 muestras se repitió en tres días diferentes para cada animal. Las concentraciones de cortisol y prolactina fueron determinadas por inmunoensayo enzimático y se compararon los dos grupos con un análisis de la varianza unidireccional. Fue observado un aumento significativo en las concentraciones de prolactina en las muestras de la noche para los monos MPTP (0:00 h: Control = 6.48±2.1, MPTP = 16.54±1.7 p<0.01; 3:00 h: Control = 5.16±1.2, MPTP = 11.45±1.1 p<0.01; 6:00 h: Control = 5.61±1.6, MPTP = 13.22±2.4 p<0.05). Sorprendentemente se mostró una fuerte disminución al final del día en los monos parkinsonianos (15:00 h: Control = 20.55±7.7, MPTP = 2.98±0.3 p<0.01; 21:00 h: Control = 14.50±2.5, MPTP = 3.8±0.5 p<0.001). Por el contrario no se observaron diferencias significativas en las determinaciones de cortisol a ninguna hora del día. Los cambios en la prolactina sugieren un efecto del MPTP en las neuronas dopaminérgicas del núcleo arqueado ventral hipotalámico.

Trabajo financiado por FIS 97/0045-02, Abbot Laboratories®.

ALTERACIONES EN LA REACTIVIDAD INMUNITARIA Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION SENSORIOMOTORA EN RATAS: IMPLICACIONES EN LA ETIOPATOGENIA DE LA ESQUIZOFRENIA. **Borrell J.** Instituto Cajal; CSIC; Madrid, Spain

Un modelo experimental de plasticidad neural que permite la evaluación del procesamiento de la información sensoriomotora es la inhibición prepulso (PPI) de la respuesta de sobresalto (startle response SR). PPI es un comportamiento incondicionado que ocurre naturalmente en un amplio número de especies animales, por el cual, la presentación de un ligero estímulo sensorial (estímulo prepulso) unos milisegundos antes de la presentación de un estímulo más intenso que induce SR, disminuye la magnitud de la misma respuesta. Se hipotetiza que la presentación del prepulso activa un proceso inhibitorio que atenúa o "filtra" la SR. Pacientes esquizofrénicos así como ratas tratadas con fármacos de efecto psicótico presentan un claro déficit en la PPI, que es revertido por la administración de drogas de carácter antipsicótico. Toda vez que un cierto número de evidencias clínicas apuntan a un posible origen autoinmune en la etiología de la esquizofrenia, el objetivo de nuestro trabajo viene siendo investigar la posible participación del sistema inmune en la etiopatología de la esquizofrenia, utilizando el modelo experimental de evaluación de la PPI en ratas. El paradigma experimental seguido consiste en la evaluación de la SR mediante un acelerómetro en animales sometidos a la presentación de un pre-estímulo auditivo de 40 ms de duración o un estímulo fótico presentados 100 ms antes de la presentación del estímulo acústico (100dB, 100 ms) inductor de la ASR.

La administración aguda de endotoxina bacteriana LPS [0,5-10 mg/kg IP), facilita significativamente la PPI. Dicho efecto es revertido por la administración del agonista dopaminérgico, apomorfina o del antagonista no competitivo de NMDA MK-801. Sin embargo, animales tratados crónicamente con LPS manifiestan una disminuida respuesta PPI. Ratas crías de madres que han sido sometidas durante el período de gestación a la administración subcrónica de LPS reflejan un significativo déficit en la PPI, efecto que es revertido por la administración del agente antipsicótico, clozapina. Estos resultados proporcionan nuevos datos experimentales que apuntan hacia la posible implicación de agentes inmunes en, al menos, una de las patologías funcionales asociadas a la esquizofrenia como es el déficit en la PPI.

Financiado por CAM (08.5/0039/1998) y CICYT (PM97/0014)

EVOLUCION A LARGO PLAZO DE TRASPLANTES DE CUERPO CAROTÍDEO EN EL ESTRIADO DE RATAS HEMIPARKINSONIANAS. **Pardal R.***, Toledo-Aral J.J.*, Montoro R.J.*, Méndez-Ferrer S.*, Espejo E.F.*, Armengol J.A.¹, Herrera M.T.¹, Nieto M.A.¹ y López-Barneo J.*. Departamentos de Fisiología Médica y Biofísica* y Ciencias Morfológicas¹, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla e Instituto Cajal¹, C.S.I.C., Madrid.

Estudios recientes de nuestro grupo muestran que los trasplantes intraestriatales de agregados celulares del cuerpo carotídeo producen una recuperación de los síntomas motores y sensorimotors de ratas hemiparkinsonianas. En estos estudios los animales se analizaron durante un máximo de tres meses tras el trasplante, siendo la aquinesia el único síntoma de los valorados que no mejoró.

En el presente trabajo se ha realizado un seguimiento tanto funcional como celular de ratas hemiparkinsonianas con trasplantes intraestriatales de cuerpo carotídeo de hasta un año de evolución. El hemiparkinsonismo se indujo por la destrucción unilateral de la sustancia negra con 6-OH-dopamina. Tras los implantes de cuerpo carotídeo, se estudió la asimetría motora (test de rotación por amfetamina) y la aquinesia (distancia recorrida en el test de campo abierto). Así mismo, al finalizar el análisis conductual, se realizó el estudio histológico de los animales trasplantados, usando como marcador catecolaminérgico la presencia de la tirosina hidroxilasa o de su ARNm, mediante inmunocitoquímica e hibridación "in situ" respectivamente.

Los resultados obtenidos muestran que la recuperación de la asimetría motora persiste durante el año de estudio tras el trasplante, siguiendo un curso temporal que depende del grado inicial de lesión, y que en algunos animales se produce una mejoría significativa de la aquinesia a partir del cuarto o quinto mes después del trasplante. Los cambios conductuales se asocian con la supervivencia de acúmulos de células glómicas en el estriado hasta un año después del trasplante, la reinervación del estriado y la recuperación en algunos animales del número de neuronas tirosina hidroxilasa positivas en la sustancia negra. Estos datos sugieren que el tejido carotídeo trasplantado además de aportar dopamina induce, al menos parcialmente, la recuperación de la innervación intrínseca nigro-estriatal.

TRANSGENICOS CONDICIONALES DE GSK-3β: UN MODELO ANIMAL DE LA PATOLOGIA NEUROFIBRILAR DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. **Lucas J.J.¹, Hernández F.¹, Gómez-Ramos P.², Morán M.A.², Avila J.¹** 1. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC/UAM, Madrid. 2. Departamento de Morfología, Facultad de Medicina, UAM, Madrid.

La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa que cursa con demencia progresiva y que afecta hasta a un 20% de la tercera edad en países desarrollados. Las marcas neuropatológicas definitorias de la AD incluyen las placas seniles (agregados extracelulares de la proteína β-amiloide) y los ovillos neurofibrilares o "tangles" (agregados intracelulares formados fundamentalmente por la proteína tau aberrantemente hiperfosforilada).

En los casos de AD familiar (5-10% del total) se han detectado mutaciones en tres genes responsables del desencadenamiento de la enfermedad. Estos genes son la proteína precursora del amiloide (APP), y las presenilinas 1 y 2 (PS-1 y PS-2). Ratones transgénicos que sobreexpresan las formas mutadas de estas proteínas desarrollan la neuropatología amiloide. Sin embargo, ninguno ha sido capaz de reproducir la faceta neurofibrilar de la proteína tau.

Con el objetivo de crear un modelo transgénico de la patología neurofibrilar de AD, decidimos producir ratones que sobreexpresaran en el SNC, la glucógeno sintasa quinasa-3β (GSK-3β). Esta enzima es capaz, *in vitro*, de fosforilar tau en la mayoría de los residuos que se encuentran hiperfosforilados en AD. Intentos anteriores fallidos por parte de otros grupos achacan la imposibilidad de sobreexpresar GSK-3β en el SNC a su papel crucial durante el desarrollo temprano. Por este motivo, decidimos utilizar un abordaje transgénico condicional basado en el transactivador de tetraciclina (tTA, también denominado Tet-Off).

La expresión del transactivador es restringida al cerebro anterior mediante el promotor de la CAMK-IIα. El cassette transactivado incluye un promotor bidireccional y cDNAs de β-galactosidasa y de GSK-3β con un epítipo MYC. Mediante inmunohistoquímica y western blot se detecta expresión transgénica en corteza, hipocampo y estriado. Asimismo, se observa un aumento de la fosforilación de tau que resulta en una localización somato-dendrítica de la proteína tau. En la actualidad estamos testando mediante microscopía electrónica la presencia de acúmulos de proteína tau hiperfosforilada.

Trabajo financiado por la DGICYT.