

ratas no reserpinizadas, ni el nitecapone (4.989,3±504,0) ni la molécula QO-IIR (5.010,0±521,5) modificaron, de forma estadísticamente significativa, dicha actividad. Además, y al contrario de lo que sucedía en ratas sin prettratamiento, el Ro-41-0960 tampoco modificó dicha actividad (4.829,4±521,5). Se concluye que la molécula QO-IIR, al igual que el nitecapone, no atraviesa la BHE, diferenciándose así del Ro-41-0960. 1. Pérez RA et al. Inhibition of catechol-O-methyltransferase by 1-vinyl derivatives of nitrocatechols and nitroguaiacols. Kinetics of the irreversible inhibition by 3-(3-hydroxy-4-methoxy-5-nitrobenzylidene)-2,4-pentanedione. *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 1973-81. 2. Pérez RA et al. Kinetics of the reversible tight-binding inhibition of pig liver catechol-O-methyltransferase by 2-(3,4-dihydroxy-2-nitrophenyl)vinyl]phenyl ketone. *J Enzyme Inhib* 1994; 8: 123-31. 3. Rivas E et al. *In vivo* effects of new inhibitors of catechol-O-methyltransferase. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1667-73. 4. Rivas E. Estudio farmacológico de dos nuevos inhibidores de la C.O.M.T. (Ec.2.1.1.6). Tesis Doctoral. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela; 2000.

P87. REGENERACIÓN FUNCIONAL EN RATAS PARKINSONIANAS TRAS EL TRASPLANTE INTRAESTRIATAL DE CÉLULAS CROMAFINES DEL PARAGANGLIO DE ZUCKERKANDL QUE EXPRESAN GDNF Y TGF- β 1

FERNÁNDEZ ESPEJO E. (1), GONZÁLEZ-ALBO M.C. (2)

(1) DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA MÉDICA. FACULTAD DE MEDICINA. SEVILLA. (2) INSTITUTO CAJAL. CSIC. MADRID.

El efecto terapéutico antiparkinsoniano del trasplante intraestriatal de células cromafines extradrenales nunca se ha ensayado. En el presente estudio se ha probado la eficacia antiparkinsoniana en ratas (modelo de la 6-hidroxi-dopamina) del trasplante de agregados celulares del paraganglio de Zuckerkandl, órgano cromafín extradrenal intrabdominal. Los resultados mostraron que el trasplante indujo una mejoría progresiva (5 meses) en la sintomatología motora y sensoriomotora de las ratas parkinsonianas. Este hecho se acompañó de supervivencia a largo plazo de células trasplantadas (7,6%, conteo con disector físico), reinnervación estriatal (63,8%, medición según principio de Cavalieri), aumento de la densidad intraestriatal de la señal inmunohistoquímica de tirosina hidroxilasa (TH), sintetizadora de dopamina (+49%, medido con densitometría), y aumento de los niveles de dopamina en estriado (+43%, HPLC). Las células trasplantadas no eran dopaminérgicas, pues expresaban TH y dopamina-beta-hidroxilasa (enzima sintetizadora de noradrenalina). Sin embargo, expresaban los factores neurotróficos GDNF y TGF- β 1, que se sabe que ejercen un efecto neurorestaurativo sobre células dopaminérgicas, que explicaría la regeneración tisular y el curso de la mejoría progresiva. En fin, el trasplante de paraganglio de Zuckerkandl podría tener eficacia terapéutica antiparkinsoniana. Trabajo subvencionado por la DGES a EFE (PM98-015).

P88. MECANISMO NEUROPROTECTOR DE LA MELATONINA EN EL MODELO DE PARKINSON INDUCIDO POR MPTP EN RATONES C57/BL

KHALDY H., LEÓN J., BIKJDAOUENE L., ESCAMES G., ACUÑA-CASTROVIEJO D.

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

El MPTP induce una destrucción selectiva de las neuronas DAérgicas nigroestriatales en roedores y primates, utilizándose como modelo experimental para el estudio de la fisiopatología del Parkinson. Por la MAOB, el MPP⁺ formado es captado por las terminales DAérgicas, donde inhibe la actividad del complejo I mitocondrial. Ésto ocasiona una crisis energética que, sumada al estrés oxidativo es causa principal de la apoptosis. Estudios previos han demostrado que la melatonina (aMT) previene el daño oxidativo inducido por el MPTP en ratones, y aumenta la actividad del complejo I mitocondrial (C-I) [1-3]. En este trabajo examinamos el mecanismo neuroprotector de la aMT y el L-deprenil (antagonista MAO B) (DP) en ratones C57BL tratados con MPTP. Los resultados indican que: 1) la administración de MPTP (15 mg/kg) disminuye significativamente la actividad del C-I, la actividad de la tirosina hidroxilasa (TH) y el contenido estriatal en dopamina (DA), aumentando la peroxidación lipídica (LPO); 2) la administración de aMT (5-10 mg/kg, 30 mn antes del MPTP) normaliza la actividad del C-I y los niveles de LPO, aunque la actividad TH y el nivel de DA no se recuperan; 3) la administración de DP (0,37 mg/kg, 30 mn antes del MPTP) no restaura la actividad del C-I ni tampoco disminuye la LPO, aunque recupera parcialmente la actividad de la TH y el nivel de DA; 4) la administración de aMT+DP (5-10 mg/kg +

0,37 mg/kg, 30 mn antes de la inyección de MPTP), da lugar a una normalización de la actividad del C-I, actividad TH y niveles de DA y LPO. Estos resultados indican una complementariedad en el mecanismo de neuroprotección de la aMT y el DP: la aMT protege la respiración mitocondrial frente al MPTP, e inhibe el estrés oxidativo (LPO), mientras que el DP disminuye la lesión neuronal inhibiendo la producción de MPP⁺. En conclusión, el cotratamiento con DP + aMT protege las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal frente al daño inducido por el MPTP. Financiación: SAF98-0156. 1. Acuña-Castroviejo D, Coto-Montes A, Monti G, et al. *Life Sci* 1997; 60: 23-9. 2. Martín M, Macías M, Escames G, et al. *FASEB J* 2000; 14: 1677-9. 3. Khaldy H, Escames G, León J, et al. *J Pineal Res* 2000; 2: 100-7.

P89. EFECTOS NEUROTÓXICOS DEL PÉPTIDO β -AMILOIDE EN EL HIPOCAMPO Y EN LA CORTEZA CEREBRAL DE LA RATA GONZALO-RUIZ A. (1), SANZ J.M. (2)

(1) LABORATORIO DE NEUROANATOMÍA. INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE CASTILLA Y LEÓN. UNIVERSIDAD DE VALLADOLID. CAMPUS DE SORIA. (2) LABORATORIO DE PATOLOGÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES.

Estudios previos han demostrado que depósitos del péptido β -amiloides (A β), en el tálamo e hipotálamo de la rata determinan pérdida neuronal y alteraciones en los sistemas colinérgico y glutamatérgico (Cía et al, 1997; Gonzalo-Ruiz, 1999). El propósito de este estudio ha sido analizar los efectos del A β sobre diferentes sistemas de neurotransmisión en el hipocampo y en la corteza cerebral de la rata, como modelo experimental de la enfermedad de Alzheimer (EA). En un grupo de 6 ratas (Wistar), bajo anestesia general con pentobarbital (45 mg/kg, i.p.), se realizaron inyecciones del péptido A β [BACHEM, 2 μ g-4 μ g de la fracción A β (1-40) en 1 μ l-2 μ l PBS] en diferentes regiones de la corteza cingular (fundamentalmente en la corteza retrosplenial) en el hemisferio izquierdo e inyecciones de 1 μ l-2 μ l PBS, como control, en la corteza cingular del hemisferio derecho. Tras períodos de 4 días a 4 semanas y bajo anestesia general, los animales se perfundieron con una solución de paraformaldehído al 4%. Los cerebros se seccionaron a 40 μ m y series adyacentes se procesaron utilizando técnicas histoquímicas (acetilcolinesterasa, AChE), tinción de violeta de cresilo y para la localización inmunocitoquímica de anticuerpos contra el péptido A β , la proteína ácida, fibrilar y glial (PAFG), glutamato (Glu), GABA somatostatina (SPF), colina acetiltransferasa (ChAT), neurotensina, encefalina (Enk) y sustancia P (SP). En el lugar de inyección del péptido A β se apreció clara inmunoreactividad contra A β y contra la PAFG así como pérdida neuronal y de fibras colinérgicas. Inyecciones de A β inducen modificaciones significativas en la inmunoreactividad contra Glu, ChAT y SRF. En la corteza cerebral y en el hipocampo se apreció una disminución en la inmunoreactividad ante Glu y ChAT así como una reducción importante en el número de neuronas inmunoreactivas ante Glu, mientras que no se han observado alteraciones significativas en el sistema gábergico. En todos los casos, tanto en la corteza cerebral como en el hipocampo (subiculum y presubiculum), se apreció una reducción importante en el número de neuronas inmunoreactivas ante SRF y ligera disminución en la inmunoreactividad ante NT, Enk y SP. Estos resultados sugieren que el péptido A β *in vivo* induce efectos neurotóxicos y alteraciones en sistemas de neurotransmisión fundamentalmente en el colinérgico y somatotropinérgico, y apoyan la hipótesis de que este modelo experimental puede tener un papel importante para estudiar en el futuro la EA. (DGES, PM97-0091; Junta de Castilla y León, VA56/99)

P90. RELACIÓN ENTRE LOS PÉPTIDOS AMILOIDES Y LA ACTIVACIÓN DE LA MICROGLÍA

CASAL C., SERRATOSA J., TUSELL J.M. (1)

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA. (1) DEPARTAMENTO DE NEUROQUÍMICA. INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES DE BARCELONA. CSIC. IDIBAPS. BARCELONA.

La microglía activada está asociada a las placas seniles de los enfermos de Alzheimer y los fragmentos del péptido β -amiloides (β -AP) (parte constitutiva de las placas) son responsables de la reacción inflamatoria que se produce. En este trabajo se ha utilizado un cultivo de células microgliales de rata para observar los efectos de diferentes fragmentos amiloides en la activación microglial. La activación microglial se ha valorado por los cambios de forma, por la liberación en el medio de cultivo de nitrito y del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y por la tasa de proliferación. Se ha utilizado el test de la tioflavina T para comprobar el estado de agregación de los β -AP. Los fragmen-