

2012 Noviembre, 3(2): 1-2

Mecanismo de la neurodegeneración inducida por colesterol y cobre en cantidades traza.

Autores: Arnal N, Dominici L, Tacconi de Alaniz MJ, Marra CA

Lugar de Trabajo: INBIOLP (CCT-CONICET), Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Fac. Cs. Médicas (UNLP)

E-mail de contacto: tatiarnal@gmail.com

Introducción

Se sabe que los iones Cu se hallan íntimamente involucrados en la etiopatogénesis del Alzheimer (AD) (Squitti *et al.*, 2005 *Neurology*, 64:1040-46), y se ha demostrado que la homeostasis del Cu está seriamente alterada en los pacientes con AD resultando en la elevación de los niveles de Cu "libre" (no complejo a proteínas, ceruloplasmina y metalotioneínas) respecto de los hallados en la población sana (Squitti *et al.*, 2005 *Neurology*, 64:1040-46; Arnal *et al.*, 2010 *Brain Res* 1319:118-30). A pesar que la etiopatogenia de esta dolencia es multifactorial, el Cu induce gliosis reaccional (o activación microglial), y estrés oxidativo en el sistema nervioso central (SNC) desencadenando señales de muerte celular programada redox-dependientes (Becaria *et al.*, 2006 *J Neuroimmunol* 176:16-23). En nuestra región -y en el resto del mundo- se observa un significativo incremento de la incidencia y de la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas como el AD. Esta cuestión se halla documentada en la bibliografía y en nuestro país se sabe que hay mayor incidencia de AD en las zonas rurales, posiblemente relacionado con el uso frecuente de agroquímicos conteniendo Cu. Por otro lado, el colesterol (Cho) también ha sido relacionado con la etiopatogenia del AD a través de la inducción de la formación de placas amiloides. Más aún, los tratamientos para pacientes con AD suelen incluir la administración de estatinas, drogas inhibidoras de la síntesis de Cho.

Objetivos

Investigar los mecanismos de acción de la asociación Cu+Cho en el desarrollo de neurodegeneración. La hipótesis de trabajo descansa en suponer que la exposición a dosis bajas de Cu y a Cho solos, provocarán estrés oxidativo y daño cerebral (pro-neurodegenerativo) y que el daño se sinergizaría o potenciaría por la exposición conjunta a ambas noxas (Cu+Cho).

Materiales y Métodos

Se alimentaron ratas Wistar macho a partir del destete (21 días) con dietas semisintéticas. El lote considerado "control" se contrastó con otros tres alimentados con dietas enriquecidas con Cu (0.3 ppm agregado al agua de bebida), Cho (0.3 %) o Cu+Cho (0.3 ppm Cu + 0.3 % Cho). El diseño se llevó a cabo con cantidades de Cu y Cho agregados de acuerdo con bibliografía de referencia (Lu *et al.*, 2006 *FEBS Lett* 580:6730-40). Al cabo de 2 meses, se sacrificaron los animales y se procedió a obtener los cerebros y muestras de sangre periférica. De los cerebros se disectaron corteza (C) e hipocampo (H). Se analizó el contenido de peróxidos lipídicos y Cho libre (ChoL) y esterificado (ChoE) en C e H, y los valores de A β (1-40 y 1-42), prostaglandinas PGE2 y PGF2alfa, e IL-1 β en plasma, C e H. Además se estudió la actividad de caspasa-3 y calpaínas (micro- y mili-) en ambas zonas cerebrales.

Resultados

En H y C los TBARS aumentaron con los tratamientos Cu o Cu+Cho. También aumentaron las actividades de calpaínas (μ - y m-) asociadas a muerte programada en los tratamientos con Cu y más aún con Cu+Cho, pero no así la de caspasa-3. El tratamiento con Cho o con Cu+Cho incrementó el ChoL en H y C, pero sólo Cu+Cho aumentó el porcentaje de ChoE. El cociente entre los péptidos β -amiloides (1-42/1-40) no presentó cambios significativos en el plasma, pero sí en H y C de ratas tratadas con Cu+Cho. En el plasma se encontraron aumentos del péptido β -amiloide 1-42 en los tratamientos con Cu y Cu+Cho. Además, los niveles de ambas prostaglandinas, y de IL-1 β se incrementaron bajo el tratamiento combinado (Cu+Cho). Inclusive se obtuvieron diferencias significativamente superiores en Cu+Cho respecto de los tratamientos con Cu o con Cho solos.

Conclusión

Los resultados demuestran que la asociación Cu+Cho produce más peroxidación lipídica que los tratamientos independientes con Cu o con Cho. Además, el Cu produce estrés oxidativo sobre

2012 Noviembre, 3(2): 1-2

todo asociado a Cho, incrementando también la respuesta inflamatoria y generando un mayor efecto pro-amiloidogénico. A pesar que se observó activación de las rutas de muerte celular programada asociadas a calpaínas, no se observó aumento de la actividad de caspasa-3, que normalmente *rele*va a las calpaínas en algunos sistemas pro-apoptóticos. Nuestros resultados demostrarían que el modelo experimental empleado se asemejaría a los principios del desarrollo de un cuadro neurodegenerativo. De modo que estos hallazgos serían útiles para el estudio de la búsqueda de posibles blancos paliativos o preventivos, o incluso terapéuticos, considerando que el mecanismo apunta selectivamente a una de las rutas de muerte celular programada.