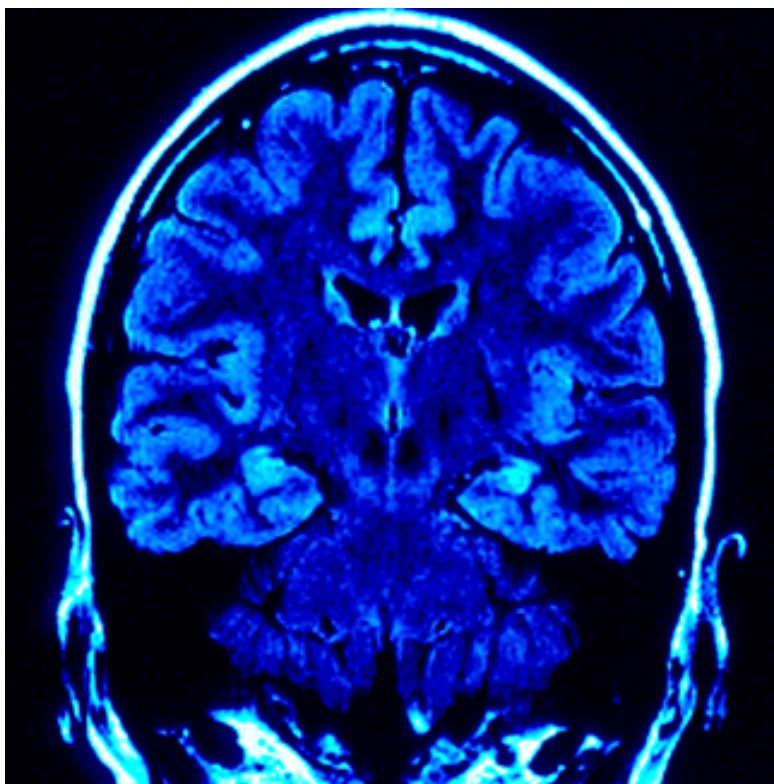


09/2006

Lesiones cerebrales. ¿Cómo reducir los efectos?



Los estudios sobre el funcionamiento del cerebro van desvelando poco a poco sus grandes misterios. Se sabe, por ejemplo, que ante una lesión traumática se activan ciertos mecanismos que intentan neutralizar sus efectos. Ahora un grupo de científicos de la UAB ha estudiado uno de estos mecanismos, la respuesta inflamatoria, y su comportamiento en el sistema nervioso central.

Les lesions traumàtiques cerebrals representen una de les causes més freqüents de discapacitat i mort en els joves. Quan es produeix una lesió l'organisme activa mecanismes per a contrarestar els seus efectes. Aquests mecanismes inclouen la denominada resposta inflamatòria.

La resposta inflamatòria presenta aspectes positius com són aïllar l'àrea danyada limitant així el dany sofert, eliminar les cèl·lules afectades i reparar la matriu extracel·lular, afavorint la restauració de l'equilibri. Actualment sabem que la resposta inflamatòria pot tenir un vessant pernicios, per impedir la regeneració de connexions nervioses després de la lesió o promoure un increment de l'estrès oxidatiu i de la mort de neurones no danyades directament en la lesió (mort neuronal secundària).

La resposta inflamatòria està orquestrada per unes substàncies mediadores, les citocines, que són les causants de la majoria de processos que tenen lloc després de dany. El paper d'aquests mediadors és complex, ja que una sola citocina pot tenir diferents accions (paper pleiotròpic) i, al mateix temps, diferents citocines poden presentar accions redundants. Per tant, l'efecte final en el teixit serà un sumatori del patró de citocines presents, de les seves concentracions i de les vies intracel·lulars que s'activin, així com el temps que ha passat des de la lesió. Per aquest motiu, l'estudi del paper de les principals citocines implicades en la resposta inflamatòria i de les seves vies de senyalització pot aportar certa llum a aquest complex procés.

En els últims anys, el grup d'investigació en neuroinflamació del Departament de Biologia cel·lular, Fisiologia i Immunologia i de l'Institut de Neurociències constituït pels professors Juan Hidalgo, Amalia Molinero i Mercedes Giral, els becaris Albert Quintana, Santiago Rojas i Sergi Florit en col·laboració amb la Dra Milena Penkowa del Panum Institute de Copenhagen, Dinamarca i del Dr. Iain Campbell de la Universitat de Sydney, Austràlia, ha abordat l'estudi de la resposta inflamatòria en el sistema nerviós central, centrant-se en el paper de dues de les citocines més rellevants en aquest procés com són la Interleucina-6 (IL-6), i, Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Per a aquesta fi s'han usat ratolins modificats genèticament en un model de lesió traumàtica denominat criolesió, consistent a congelar un àrea concreta de l'os parietal dret dels animals a -70°C durant 30 segons. En el present treball el nostre grup ha estudiat el paper del TNF α , i concretament de les dues vies o cascades que resulten de la unió d'aquest als seus dos receptors, en la resposta del cervell a una lesió traumàtica. El TNF α porta a terme la seva funció després d'unir-se al receptor de tipus 1 (TNFR1) o al receptor de tipus 2 (TNFR2).

Existeix certa controvèrsia respecte a la rellevància de cadascun dels receptors després de lesions. Clàssicament es considerava que el receptor 1 estava implicat en les accions perjudicials del TNF α mentre que el receptor 2 es pensava que dirigiria les accions positives d'aquest factor. No obstant això, actualment aquesta diferenciació no està tan clara, al observar-ne efectes beneficiosos i perjudicials de cada receptor depenent de la lesió, pel que es fa necessari ampliar el coneixement que es té del TNF α .

Després de practicar la criolesió en animals amb el gen del receptor 1, amb el gen del receptor 2 inactivat (Knockouts), així com els seus respectius animals control es van estudiar diferents gens implicats en les primeres fases de la resposta inflamatòria (8 i 24 hores) mitjançant una tècnica denominada Ribonuclease Protection Assay (RPA), que permet analitzar fins a una quinzena de gens per a una mateixa mostra al mateix temps.

D'altra banda es va observar mitjançant immunohistoquímica l'estat histopatològic d'aquests animals als 3 o 7 dies després de la lesió. Els resultats indicarien que l'absència de TNFR1, però

no de TNFR2 disminueix la intensitat de la resposta inflamatòria així com de la mort neuronal; aquesta mort no estaria causada per un increment en l'estrès oxidatiu, suggerint que aquest receptor estaria involucrat en les primeres fases de la resposta a la lesió en el sistema nerviós central, fent-lo una diana a tenir en compte per a bloquejar el possible dany al parènquima nerviós en les primeres fases de la resposta inflamatòria.

Cal destacar que actualment el nostre grup està portant a terme estudis a més llarg termini per a observar el paper que aquests dos receptors desenvolupen en fases més avançades de la lesió, on la resposta inflamatòria deixa pas a la regeneració del teixit.



Figura 1. Anàlisi histoquímica de cervells d'animals amb el gen TNFR1 o TNFR2 inactivat i els seus controls genètics. Els animals TNFR1KO però no els TNFR2KO presenten menys activació de cèl·lules implicades en la resposta inflamatòria (GFAP-marcador d'astròcits-, F4/80-marcador de microglia i macròfags), menys mort cel·lular (caspasa-3 i TUNEL) però no menys estrès oxidatiu ni a proteïnes (NITT) ni a l'ADN (8-oxo).

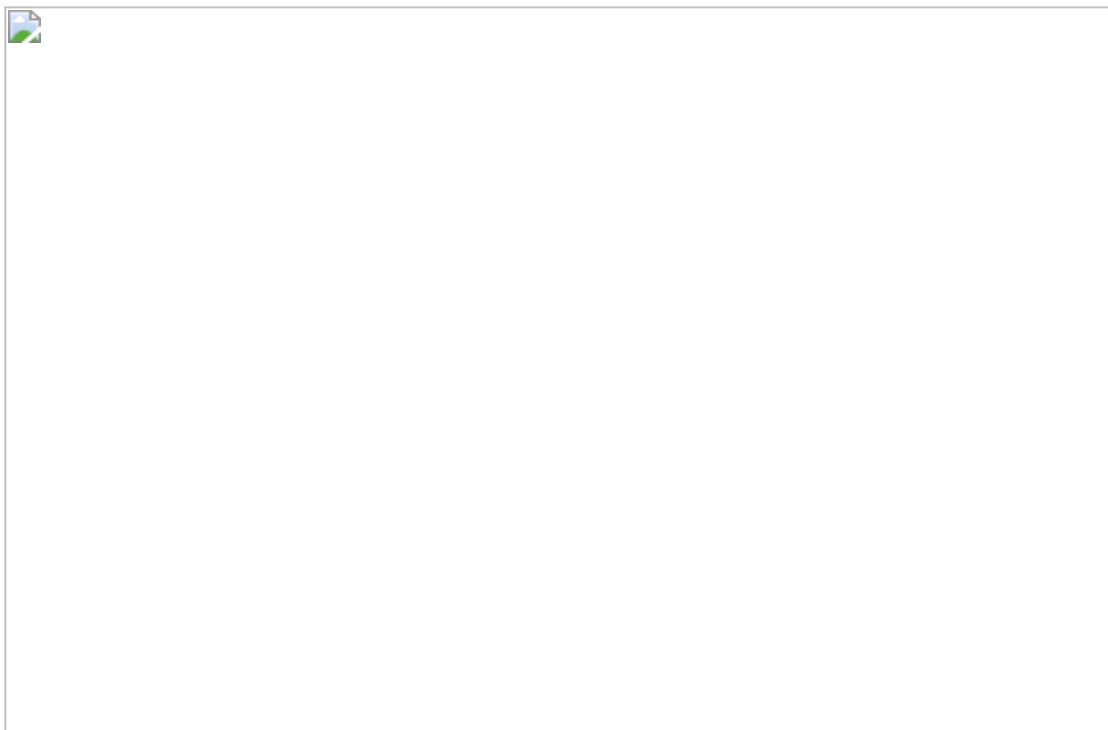


Figura 2. *Estudi de l'expressió de gens relacionats amb la resposta inflamatòria mitjançant Ribonuclease Protection Assay (RPA). Pot observar-se com la lesió incrementa l'expressió dels gens analitzats respecte al gen de control (L32). Els animals amb el gen del receptor 1 del TNF α presenten nivells inferiors, suggerint una menor resposta inflamatòria.*

Amalia Molinero

Universitat Autònoma de Barcelona

amalia.molinero@uab.es

Referencias

Artículo: Albert Quintana, Mercedes Giralt, Santiago Rojas, Milena Penkowa, Iain L. Campbell, Juan Hidalgo and Amalia Molinero. "Differential role of tumor necrosis factor receptors in mouse brain inflammatory responses in cryolesion brain injury". J. Neuroscience Research 82:701-716 (2005)

[View low-bandwidth version](#)