

## **Efecte neuroprotector del post-tractament amb Triflusal en lesions excitotòxiques al cervell immadur: disminució de la reactivitat glial i de l'expressió de molècules inflamatòries.**

*L. Acarin, B. González i B. Castellano.*

Unitat Histologia, Facultat Medicina, Departament de Biologia Cel.lular, Fisiologia i Immunologia, Universitat Autònoma Barcelona.

L'activació del factor de transcripció Factor Nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) modula l'expressió de diferents gens implicats en l'estrés cel.lular, l'activació de les cèl.lules glials i la inflamació, els quals regulen el procés neurodegeneratiu i l'extensió de la lesió. L'objectiu d'aquest estudi fou evaluar la capacitat de l'àcid 2-acetoxi-4-trifluorometil-benzoic (Triflusal) d'inhibir l'activació del NF- $\kappa$ B i de modular la reactivitat glial en una lesió excitotòxica al cervell de la rata postnatal.

La lesió es va dur a terme mitjançant la injecció de *N*-metil-D-aspartat (NMDA) a l'escorça cerebral de rates postnatsals de 9 dies d'edat, i la meitat dels animals reberen una administració oral de Triflusal (30mg/Kg) 8 hores post-lesió. Els animals lesionats es sacrificaren a les 10 i 24 hores post-lesió i els cervells foren processats per la obtenció de talls de criostat. Seccions paral.leles es van processar histoquímicament per la lectina del tomàquet, i immunocitoquímicament per la demostració de GFAP, NF- $\kappa$ B, les citocines IL-1 $\beta$  i TNF $\alpha$ , i els enzims inflamatoris COX-2 i iNOS.

En els animals lesionats no-administrats, la lesió excitotòxica condueix a una activació temprana del NF- $\kappa$ B en neurones, seguit per un activació en cèl.lules glials que precedeix la reactivitat microglial i astrogial. Les cèl.lules de microglia expressen IL-1 $\beta$  i COX-2 a les primeres hores post-lesió, adoptant formes reactives ameboides i pseudopòdiques. Els astròcits expressen les citocines IL-1 $\beta$  i TNF $\alpha$  i presenten un increment de GFAP i hipertròfia cel.lular. Además, algunes cèl.lules glials al voltant de vasos sanguinis també expressen iNOS. Els animals tractats amb Triflusal mostren una activació neuronal del NF- $\kappa$ B comparable als animals no-administrats, i una important inhibició del NF- $\kappa$ B en cèl.lules glials, acompanyada d'una atenuació de la reactivitat glial. Les cèl.lules de microglia reactives són principalment ramificades i s'observa una disminució de la hipertròfia astrocitària i de l'expressió de GFAP. L'administració de Triflusal causa además una disminució de l'expressió glial de IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , COX-2 i iNOS. Aquesta disminució de la reactivitat glial i de la resposta inflamatòria es correlaciona amb una forta reducció en el tamany de la lesió excitotòxica (al voltant del 50%). Aquest estudi sugereix que l'administració de Triflusal podria ser una bona estratègia terapèutica en malalties neurodegeneratives, en les quals la reactivitat glial i l'expressió de molècules inflamatòries ténen un paper rellevant.

Subvencionat per la DGICYT PB98-0892, Fundació 'la Caixa' i Uriach & Cia.