

## **EFECTO NEUROPROTECTOR DE LA INHIBICIÓN DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN NF- $\kappa$ B EN CÉLULAS**

ACARIN L., GONZÁLEZ B., CASTELLANO B.

*UNIDAD DE HISTOLOGIA. DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA.*

La activación del factor de transcripción Factor Nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) modula la expresión de diferentes genes implicados en el estrés celular, la activación de las células gliales y la inflamación. Nuestra hipótesis de trabajo se basa en que la inhibición de la activación del NF- $\kappa$ B glial podría mejorar el proceso neurodegenerativo y la extensión de la lesión. En el presente estudio evaluamos la capacidad del ácido 2-acetoxi-4-trifluorometil-benzoico (Triflusal) de inhibir la activación del NF- $\kappa$ B glial en una lesión experimental excitotóxica. La lesión se realizó mediante la inyección de N-metil-D-aspartato (NMDA) en la corteza cerebral de ratas postnatales de 9 días de edad. Algunos de los animales recibieron 8 horas post-lesión una administración oral de Triflusal (30 mg/kg). Tras tiempos de supervivencia entre 2 y 24 horas, los animales se sacrificaron y los cerebros fueron procesados histoquímicamente para la lectina del tomate, e inmunocitoquímicamente para la demostración de GFAP, NF- $\kappa$ B, las citocinas interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), y los enzimas inflamatorios cicloxigenasa-2 (COX-2) y sintasa del óxido nítrico inducible (iNOS). En los animales lesionados que no recibieron Triflusal, las células gliales muestran una activación de NF- $\kappa$ B que precede la reactividad microglial y astrogliar. Las células de microglía expresan IL-1 $\beta$  y COX-2 durante las primeras horas post-lesión, adoptando formas ameboides y pseudopódicas reactivas. Los astrocitos expresan las citocinas IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  y presentan un incremento de GFAP e hipertrofia celular. Además, algunas células gliales alrededor de vasos sanguíneos también expresan iNOS. Los animales tratados con Triflusal muestran una importante inhibición del NF- $\kappa$ B en células gliales, acompañada de una atenuación de la reactividad glial. Las células de microglía reactivas son principalmente de tipo ramificadas y se observa una disminución de la hipertrofia astrocitaria y de la expresión de GFAP. La administración de Triflusal provoca además una disminución de la expresión glial de IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , COX-2 y iNOS. Esta disminución de la reactividad glial y de la respuesta inflamatoria se correlaciona con una fuerte reducción en el tamaño de la lesión excitotóxica (alrededor del 50% en volumen). Este estudio sugiere que la administración de Triflusal podría ser una buena estrategia terapéutica en enfermedades neurodegenerativas, en las cuales la reactividad glial y la expresión de moléculas inflamatorias tienen un papel relevante. Subvencionado por DGES PB98-0892, Fundación 'La Caixa' y Uriach & Cia.