

Título del Trabajo:

Efecto antidiscinético y de la liberación de GABA talámico después de la administración crónica del inmepip y su retiro, en ratas hemiparkinsonianas.

Título del Trabajo en Inglés:

Antidyskinetic effect and thalamic GABA release following chronic inmepip administration and withdrawal in hemiparkinsonian rats.

Nombre: ALEXANDER

Apellidos: AGUIRRE PÉREZ

ORCID:

País de Residencia: MEXICO

Área de Investigación: BÁSICA

Institución a la que Pertenece: UNAM

Área de Adscripción: Posgrado en Ciencias Biológicas

Correo Electrónico: alexnever323@gmail.com

Datos de los(as) coautores(as) del Trabajo

Adriana Olmos Hernández, Antonio Verduzco Mendoza, Alberto Avila Luna, José Antonio Arias Montaña, Antonio Bueno Nava

Bioterio y Cirugía experimental, INR, MEXICO, adrianaolmos05@yahoo.com, 0000-0002-7140-3486

Bioterio y Cirugía experimental, INR, MEXICO, cnrverduzco@hotmail.com, 000-0003-0135-4559

Departamento de Neurociencias Básicas, INR, MEXICO, tato247@hotmail.com, 0000-0002-4542-1883

Departamento de Fisiología Biofísica y Neurociencias, CINVESTAV, MEXICO, jaarias@fisio.cinvestav.mx, 0000-0002-0791-8397

Departamento de Neurociencias Básicas, INR, MEXICO, ton631@hotmail.com, 0000-0003-0291-4554

Palabras en Español:

Enfermedad de Parkinson, Discinesias, GABA, Tálamo Ventrolateral

Palabras en Inglés:

Parkinson's disease, Dyskinesia, GABA, Ventrolateral thalamus

Título del Trabajo:

Efecto antidiscinético y de la liberación de GABA talámico después de la administración crónica del immeipip y su retiro, en ratas hemiparkinsonianas.

Título del Trabajo en Inglés:

Antidyskinetic effect and thalamic GABA release following chronic immeipip administration and withdrawal in hemiparkinsonian rats.

Área de Investigación:

Posgrado en Ciencias Biológicas

Introducción:

La enfermedad de Parkinson (EP) es ocasionada por la degeneración neuronal dopaminérgica de la sustancia negra parte compacta (SNc) en los ganglios basales (GB). Para contrarrestar el déficit de DA estriatal se administra el precursor metabólico de la DA, levodopa (L-DOPA), sin embargo, su administración crónica produce discinesias inducidas por L-DOPA (DSCs). En este estudio se propone que la coadministración crónica de L-DOPA e immeipip, un agonista de los receptores a histamina H3 (RH3s), reducirá las DSCs y la liberación de GABA talámico. Efecto asociado con la interacción funcional entre los RH3s y el receptor a dopamina D1 (RD1) en ratas hemiparkinsonianas.

Objetivo:

Determinar el efecto antidiscinético y en la actividad motora después de la administración crónica y el retiro del fármaco immeipip, efectos asociados con los niveles de GABA talámicos en ratas hemiparkinsonianas.

Metodología:

Se utilizaron ratas macho Wistar, manejadas en apego a la NOM-062-ZOO-1999. Fueron asignadas aleatoriamente a 4 grupos; Vehículo; L-DOPA sola; L-DOPA + immeipip crónico y L-DOPA con el retiro de immeipip al día 15. En todos los grupos se usaron ratas hemiparkinsonianas lesionadas estereotáxicamente con 6-hidroxidopamina en la SNc. La prueba de cilindro determinó el índice de uso de extremidades anteriores. Para medir las DSCs, se utilizó una escala de 0-4, donde 0 es sin DSCs y 4 son DSCs ininterrumpidas. Al finalizar los tratamientos, se realizó una cirugía para implantar la cánula guía a nivel del tálamo ventrolateral y obtener 3 viales basales y 3 viales bajo efecto farmacológico mediante la técnica de microdiálisis. Los viales se inyectaron en un sistema de HPLC para medir los niveles de GABA, expresados en porcentaje. Para la estadística se utilizó una prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguido de la prueba U de Mann-Whitney, tanto para la escala de las DSCs, los niveles de GABA talámicos y para la prueba de cilindro.

Resultados:

El análisis de las DSCs mostró que la coadministración crónica de immeipip y L-DOPA redujo las DSCs desde el día 1 en comparación con el grupo de L-DOPA sola ($p < 0.05$), efecto mantenido hasta los 14 días de tratamiento o el retiro del immeipip. En el índice de uso de extremidades anteriores, los animales parkinsonianos presentaron una relación de -0.52 antes del tratamiento, indicando rigidez y bradicinesia. Los animales tratados con L-DOPA sola y L-DOPA + immeipip crónico mostraron un

incremento de dicho índice de 0.16 ($p < 0.05$) y 0.36 ($p < 0.001$) respectivamente, indicando mejora en los síntomas hipocinéticos. Bioquímicamente, el grupo de L-DOPA sola mostró una disminución significativa de los niveles de GABA talámicos comparados con los valores basales y el grupo vehículo ($p < 0.05$), asociado con desinhibición de la vía tálamo-cortical y característico de trastorno hipercinético. Este efecto fue contrarrestado con la coadministración de immepip + L-DOPA, observándose un restablecimiento parcial del circuito GB-tálamo-cortical.

Conclusiones:

La coadministración crónica de immepip con L-DOPA reduce significativamente las DSCs y mejora el uso de extremidades anteriores en ratas hemiparkinsonianas. Además, atenúa la reducción de GABA talámico y restaura parcialmente la vía tálamo-cortical y la actividad motora. Nuestros resultados sugieren un papel crucial de los RD1s y RH3s en los GB.