

Potenciación de la Señalización GABAérgica Oligodendroglial Mediada por β -Carbolinas en un Modelo de Desmielinización Monitoreado Mediante Difusión por Resonancia Magnética

Vélez-Uriza FZ¹ @, Cisneros-Mejorado A^{1*}, Garay E^{1*}, Arellano RO^{1*}.

¹Lab. Neurofisiología Celular, Departamento de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, UNAM, Campus Juriquilla, Querétaro, México.

@fvelez33@gmail.com

Palabras clave: imágenes de tensor de difusión, mielinización, señalización GABAérgica, β -CCB, modelo de cuprizona.

Objetivo.

Evaluar el efecto de la administración sistémica de β -CCB sobre la mielinización en diversas estructuras del sistema nervioso central, en un modelo de desmielinización inducido por cuprizona monitoreado mediante difusión por resonancia magnética.

Métodos.

Se emplearon ratones de 8 semanas con una ingesta de cuprizona en la dieta, tóxico que induce desmielinización generalizada. Este modelo empleado para estudiar la esclerosis múltiple, fue monitoreado longitudinalmente mediante la adquisición de imágenes anatómicas pesadas en T2 y con difusión por imagenología por resonancia magnética (dMRI) usando un magneto 7 T (Bruker Pharmascan 70/16US). En esta estrategia, se administró sistémicamente un fármaco modulador de receptores a GABA_A, la N-butil- β -carbolina-3-carboxilato (β -CCB, 1mg/Kg) a animales previamente desmielinizados y se analizaron las métricas de dMRI junto con una evaluación transversal con la tinción específica para mielina black gold II (BGII), para medir el grado de remielinización.

Resultados.

El período de desmielinización por cuprizona promueve hiperintensidades en las imágenes pesadas en T2, en regiones de sustancia blanca de cuerpo calloso y cerebelo. Por su parte, cuando calculamos los mapas cuantitativos del tensor de difusión, se observó que la fracción de anisotropía (FA) se reduce significativamente en regiones de sustancia blanca como el cuerpo

calloso, fimbria, cápsula interna o los pedúnculos cerebelares, mientras que existe un aumento significativo en la difusividad radial ($(\lambda_2 + \lambda_3)/2$; D_{\perp}) y el coeficiente de difusión aparente (ADC) para estas mismas estructuras. Los hallazgos fueron verificados mediante una evaluación histológica con BGII, encontrando un menor grado de mielinización en esas regiones analizadas. Enseguida, administramos β -CCB a animales que fueron previamente desmielinizados y probamos si la administración de β -CCB afectó el grado de remielinización del cerebro y el cerebelo. Los parámetros obtenidos del análisis sugirieron que el aumento de mielina durante el período de recuperación no es homogéneo entre las diferentes áreas estudiadas. Por un lado, los cambios observados por BGII y dMRI se correlacionaron en áreas como fimbria, cápsula interna y cuerpo calloso (en donde FA aumenta, mientras que los valores para D_{\perp} o ADC bajan), lo que indica que un análisis longitudinal de estas áreas proporcionaría una confiabilidad aceptable en estudios longitudinales de sustancias promielinizantes. Por otro lado, algunos hallazgos histológicos indicaron que también existe un efecto promielinizante del β -CCB en la región CA3 del hipocampo, mientras que los datos para los pedúnculos cerebelares están en la misma dirección, aunque estos los datos no tienen una correlación aparente identificada con los datos de dMRI.

Conclusiones.

Estas evidencias sugieren que el protocolo utilizado para monitorear diversas estructuras en el sistema nervioso central mediante difusión por resonancia magnética, tiene cobertura para evaluar regiones desde el cerebro anterior y hasta los pedúnculos en el cerebelo. Aunque, mientras que en regiones anteriores y mediales del cerebro se correlacionan bien las métricas de dMRI y la histología, en estructuras en el cerebelo o estructuras de sustancia gris, no existe correlación aparente en escenarios de remielinización. Así mismo, es posible evaluar el carácter promielinizante de moléculas como la β -CCB en un modelo de desmielinización generalizada, lo que apoya la idea del potencial de las β -carbolinas como fármacos terapéuticos y su evaluación longitudinal mediante dMRI.