

UNIVERSIDAD DE CONCEPCION
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
Departamento de Ciencias Pecuarias

ALCOHOLISMO FETAL: EFECTO DEL ETANOL SOBRE EL DESARROLLO DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. ESTUDIO EN EMBRION Y NEURONAS
CENTRALES DE POLLO.



MEMORIA DE TITULO
PRESENTADA A LA
FACULTAD DE MEDICINA
VETERINARIA PARA OPTAR
AL TITULO DE MEDICO
VETERINARIO

MANUEL BRYAN CAMPILLAY VEGA

CHILLÁN – CHILE

2004

VI RESUMEN

El Síndrome de Alcoholismo Fetal se caracteriza por un espectro de anomalías craneofaciales, del SNC, cardiovasculares, articulares y con retraso en el desarrollo pre y post-natal. Este síndrome se manifiesta en concentraciones plasmáticas de alrededor de 10 a 15 mM.

Con el fin de determinar las bases farmacológicas que genera el SAF, hemos usado como modelo el embrión de pollo. Instilaciones de 100 μ l de etanol al 20% v/v, vía cámara de aire, alcanzan concentraciones de 3.86 a 4.0 mM y post-instilación al 40%, produce un incremento casi proporcional en las concentraciones que fue de 6.7 y 7.2 mM durante los primeros cuatro días de desarrollo. Estos niveles de etanol se redistribuyen hacia otros compartimentos a una velocidad muy lenta (en los niveles nM), sugiriendo que el embrión absorbe o deglute estas concentraciones hasta unas 10 hrs. post-instilación, y serían estas dosis las que provocarían las alteraciones a nivel general y en el SNC.

La metabolización del etanol vía ADH solo dan cuenta de un 0.5 a 2 % de la pérdida total de los niveles encontrados la circulación embriofetal en los primeros días de desarrollo.

Las principales malformaciones fueron acrania con encefalo expuesto, desviación e hipoplasia de la ranfoteca, desviación de dedos y edema, las que aparecen solo en los primeros cuatro días de desarrollo y con dosis de etanol en circulación de 2 a 4 mM. Mayores concentraciones de 4 a 7 mM provocan un aumento en la muerte embrionaria y los embriones de mayor edad (E8) son más resistentes.

Las principales malformaciones anatomo-histológicas son: excencefalia frontal; hipoplásia de lóbulos ópticos, epífisis y cerebelo; ventrículos dilatados e

hidrocéfalo. Siendo también considerable la disminución en la densidad neuronal en los hemisferios cerebrales y en las capas de los lóbulos ópticos las que se presentan poco definidas y con una aparente alteración en la migración neuronal.

Los daños microscópicos se pueden reflejar a nivel de la medula espinal, por una disminución ($P < 0.05$) en la densidad de los cuerpos neuronales en el asta ventral de la sustancia gris, con niveles de 4.0 mM en E4, que se puede asociar a un efecto de no agregación de estas neuronas.

El etanol 40 mM/día. potencia la respuesta normalizada de GABA e inhibe la de GLI. Esto puede deberse a la inmadurez de estas neuronas y/o a la distinta sensibilidad al etanol de estas células en desarrollo. Sin embargo, el etanol disminuye considerablemente la densidad de estos receptores neuronales. Nosotros sugerimos que las alteraciones observadas en los embriones de pollo sobre la morfología e histología del SNC, están directamente relacionados a la disminución en los niveles de estos neurotransmisores, GABA y GLI, durante el desarrollo del SNC.

Palabras claves: Desarrollo del Sistema Nervioso Central, GABA y GLI, Niveles de etanol; Síndrome de Alcoholismo Fetal, Teratógeno.

VII SUMMARY

The Fetal Alcoholism Syndrome (FAS) is characterized by a spectrum of abnormalities: craniofacial, of the SNC, cardiovascular, articular and with delay in the development pre and postnatal. This syndrome is manifested in plasmatic concentrations of around 10-15 mM.

With the purpose of determining the pharmacological bases that the FAS generates, we have used as a model the chicken embryo. Application of 100 µl of ethanol to 20% v/v, by camera of air, reaches concentrations from 3.86 to 4.0 mM and search instillation to 40% v/v, it produces an almost proportional increment in the concentration that it was of 6.7 and 7.2 mM during the first four days of development. Slowing these levels of ethanol are redistributed toward other compartments to a very slow (in levels nM), suggesting that the embryo absorbs and swallows these concentrations until to 10 hrs. post-instillation, and they would be these doses those that would cause the alterations at general level and the SNC.

The metabolism of ethanol by ADH only gives rise from a 0.5 to 2% of the total of the opposing levels the circulation embryofetal in the first days of development.

The main malformations were acrania with exposed brain, deviation and hyperplasia of the ranfoteca, deviation of fingers and edema, those that only appear in the first four days of development and with dose of ethanol in circulation of 2 to 4 mM. Concentration of 4 to mM cause an increase in the embryonic death and the embryos of more age (E8) they are more resistant.

The main malformations anatomo-histology are: Exposed brain, hypoplasia of optic lobes, epiphysis and cerebellum, extensive ventricles and hidrocefalo. Being also considerable the decrease in the density neuronal in cerebral

hemispherium and in the layers of the optical lobes those that are presented not very defined and with and apparent alteration in the migration neuronal.

The microscopic damages can be reflected at level of the spinal marrow, for a decrease ($p < 0.05$) in the density of the bodies neuronals in the ventral horn on the gray substance, even of 4.0 mM in E4 that can associate to an effect of non aggregation of these neurons.

The ethanol 40 mM per day power the answer normalization of GABA and it inhibits that GLI. This can be due to the inmaternity from these neurons and o to the distance sensibility to the ethanol of these cell in development.

However, the ethanol diminishes the density of these neuronals bodies considerably. We suggest that the alterations observed in the chicken embryos about the morphology and histology of the SNC, are directly related to the decrease in the levels of the neurotransmitters, GABA and GLI, during the development of the SNC.

Key words: Develop of the Central Nervous System, GABA and GLI, Levels of ethanol, Fetal Alcoholism Syndrome, Teratogen.