



**Universidad de Concepción**  
**Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas**



**Estudio del efecto protector del etanol sobre la toxicidad temprana  
inducida por agregados del péptido  $\beta$ -amiloide en cultivos celulares**



**Seminario de Título presentado a la  
Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas  
Para optar al título de Biólogo**

**Juan C. Urrutia Arancibia**

**Concepción, Enero 2012.**

## RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurodegenerativo progresivo e irreversible, que altera regiones del sistema nervioso central (SNC) vinculadas con la memoria, como el hipocampo, generando una disfunción que estaría determinada por la acción tóxica de especies oligoméricas del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ).

La neurotoxicidad ejercida por los oligómeros de  $A\beta$  ( $A\beta O$ ) en el SNC se explicaría por la alta afinidad de estos  $A\beta O$  a componentes sinápticos, alterando su funcionamiento y morfología. Todo lo anterior tiene una incidencia directa en la falla crítica en circuitos y conexiones neuronales durante el desarrollo temprano de esta patología.

Uno de los posibles mecanismos de acción sería la capacidad perforante del péptido  $A\beta$ , que altera la permeabilidad de membranas artificiales y nativas de manera similar a péptidos como la gramicidina, esto trae consigo un desequilibrio en la homeostasis intracelular de cationes como el calcio ( $Ca^{2+}$ ).

Reportes hacen referencia al efecto positivo que tendría el consumo moderado de alcohol (bebidas alcohólicas), ya que reduciría el riesgo de padecer cuadros de demencia asociados a la EA. Por otra parte, experimentos indican una reducción de la toxicidad inducida por agregados de  $A\beta$  (5  $\mu M$ ), utilizando concentraciones de etanol (EtOH) sub-toxicas (5-10 mM).

En el presente tesis determinamos que EtOH (10 mM) bloquea el daño sináptico temprano generado por agregados de  $A\beta$  en cultivos neuronales.

Los resultados de esta tesis indican que EtOH (10 mM) disminuye la asociación de agregados de  $A\beta_{1-40}$ /  $A\beta_{1-42}$  (5  $\mu M$ ) a cultivos celulares de neuronas hipocampales de rata y células HEK293 (40-60%), respectivamente. Bajo estas condiciones observamos que EtOH (10 mM), bloquea el aumento en la carga transferida de membrana de neuronas hipocampales y el ingreso de bromuro de etidio (BrEt) al interior de neuronas hipocampales y células HEK293 a través de las perforaciones formadas por agregados de  $A\beta_{1-40}$ /  $A\beta_{1-42}$  (1  $\mu M$ ).

El incremento en la frecuencia de transientes de  $Ca^{2+}$  intracelular inducido por agregados de  $A\beta$  presento un valor de  $0.07 \pm 0.0024$  Hz, Este incremento fue bloqueado por EtOH 10mM con un valor de  $0.037 \pm 0.0017$  Hz

(\*\*\*  $p < 0.001$ ). Además, EtOH bloquea el aumento en las corrientes post-sinápticas en miniatura inducidas por tratamientos de 30 minutos con  $A\beta_{1-42}$  ( $1 \mu\text{M}$ ) ( $0.26 \pm 0.02 \text{ Hz}$ ). obteniéndose un valor de  $0.08 \pm 0.01 \text{ Hz}$  (\*\*  $p < 0.01$ ).

En conclusión, concentraciones moderadas de EtOH (10 mM) tendrían un efecto neuroprotector ante la temprana toxicidad del  $A\beta$ . Disminuyendo la asociación del  $A\beta$  a cultivos celulares. Además, EtOH bloquea la perforación con agregados  $A\beta$ , bloquea el aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y el aumento en la transmisión sináptica, evitando la posterior depresión en la transmisión sináptica y la muerte de células, protegiendo del deterioro cognitivo.

Toda esta evidencia tiene como fin aportar información útil para generar estrategias para prevenir la EA.

