

08 El péptido $\beta A_{[25-35]}$ y el hierro promueven apoptosis en linfocitos por un mecanismo de estrés oxidativo: contribución del H_2O_2 , caspasa 3, fn-*kb*, p53 y c-Jun

Gloria García¹, Carlos Vélez², Marlene Jiménez²

PALABRAS CLAVE

ESTRÉS OXIDATIVO
BETA-AMILOIDE
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
APOPTOSIS
HIERRO
LINFOCITOS

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El depósito del beta-amiloide (βA) en las placas neuríticas es uno de los principales marcadores neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer (EA). Estudios *in vitro* han demostrado que el fragmento βA_{25-35} , el cual contiene la secuencia funcionalmente citotóxica del péptido amiloide, induce neurotoxicidad y muerte celular por apoptosis (1). A pesar de las intensas investigaciones, no se ha dado una descripción completa de la cascada de eventos moleculares que conducen a muerte inducida por βA_{25-35} en un modelo celular único. Por lo tanto, nuestro objetivo principal es evidenciar una cascada de eventos moleculares ordenados inducidos por el βA_{25-35} y el hierro en un modelo celular.

METODOLOGÍA

Cultivos de linfocitos de sangre periférica (LSP) fueron tratados en presencia o ausencia de 10mM de βA_{25-35} , 25 μM de Fe^{2+} , 20 μM del inhibidor de caspasa 3 Ac DEVD-cho y 5 μM de actinomicina D. Des-

pués de 24 ó 48 horas de cultivo los LSP fueron incubados con: BE/NA, 2mM Hidrorhodamina para evaluar la apoptosis y producción de H_2O_2 , respectivamente, e inmunohistoquímica para evaluar la activación de los factores de transcripción.

RESULTADOS

En este estudio se evidenció que el fragmento βA_{25-35} induce apoptosis por sí mismo o en presencia de hierro en LSP. Este mecanismo de toxicidad es dependiente de la concentración del βA e involucra un mecanismo oxidativo: a) producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), b) activación y/o translocación de los factores de transcripción FN-*kb*, p53 y c-Jun, identificados por inmunohistoquímica como núcleos positivos con la diaminobenzidina, c) activación de la caspasa 3, evaluada por el inhibidor de caspasa Ac-DEVD-cho, d) síntesis de mRNA *de novo* por la inhibición de muerte celular por la actinomicina. Estos resultados demuestran que la generación de H_2O_2 por βA_{25-35} (2) precede el proceso de apoptosis y que una vez el H_2O_2 es generado es capaz de desencadenar una señalización de muerte celular específica.

CONCLUSIONES

En conjunto, estos resultados evidencian que el $\beta A/ Fe^{2+}$ induce una cascada ordenada de eventos moleculares que conduce a apoptosis en LSP. Adicionalmente estos hallazgos contribuyen al entendimiento del papel que juega el H_2O_2 como un segundo mensajero en la señalización de muerte en algunas enfermedades neurodegenerativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. WATT JA, PIKE CJ, WALENCEWICZ-WASSERMAN AJ, COTMAN CW. Ultrastructural analysis of β amyloid-induced apoptosis in cultured hippocampal neurons, *Brain Res* 1994; 661: 147-156.
2. VÉLEZ-PARDO C, JIMÉNEZ DEL RÍO M, LOPERA F. Familial Alzheimer's disease: Oxidative stress, β -amyloid, presenilins and cell death. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 675-681.

Programa de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

¹ Estudiante de Maestría, posgrado en Ciencias Básicas Biomédicas.

² Profesores adscritos a la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.-
ggarcia@catios.udea.edu.co.