

“Efecto de la administración crónica de una dosis neuroprotectora de rapamicina *in vivo* sobre las células del sistema inmune”

Alfredo González Alcocer ^a, Adolfo Soto Domínguez ^a, María de Jesús Loera-Arias ^a, Odila Saucedo-Cárdenas ^{a,b}, Roberto Montes de Oca-Luna ^a, Humberto Rodríguez-Rocha ^a, Aracely García-García ^{a*}.

^aDepartamento de Histología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Madero S/N, C.P. 64460, Monterrey, Nuevo León, México.

^bDepartamento de Genética Molecular, Centro de Investigación Biomédica del Noreste, Delegación Nuevo León, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

*aracely.garciagr@uanl.edu.mx

Palabras clave: Vejez, enfermedades neurodegenerativas, rapamicina, autofagia, inmunosupresión.

Introducción

La vejez representa un problema de salud pública, ya que existe una relación directa entre el envejecimiento y la aparición de cambios a nivel celular que reducen la capacidad funcional del organismo y aumentan la aparición de enfermedades neurodegenerativas.¹

Entre estos cambios se encuentra la acumulación de proteínas intracelulares, la cual está relacionada con la alteración de las vías de degradación de proteínas, en particular, la autofagia.²

La autofagia es un mecanismo primordial para la homeostasis neuronal, abundante evidencia ha demostrado que su alteración tiene una relación directa con la alza en la incidencia de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (EP).³

Uno de los inductores de autofagia mejor caracterizados es la rapamicina.⁴ Estudios previos, en un modelo *in vivo* de la EP demostraron el efecto neuroprotector de la rapamicina al lograr disminuir la muerte de las neuronas dopaminérgicas.⁵

Sin embargo, inicialmente, se utilizó la rapamicina por sus propiedades como agente inmunosupresor, al ser capaz de inhibir la proliferación de células T, B y células presentadoras de antígenos.⁶

Por lo que es importante determinar si la dosis que ejerce un efecto neuroprotector, que es 50 veces menor a la utilizada como inmunosupresor, no tiene un efecto adverso a nivel sistémico e inmunológico.

Parte experimental

Ratones de la cepa C57BL/6J, fueron tratados con rapamicina (1 mg/kg) tres veces por semana durante siete semanas. Al finalizar el tratamiento, se realizó una perfusión cardíaca y se extrajo y analizó el bazo.

Se obtuvieron cortes histológicos de 4 µm de grosor provenientes de un bloque de parafina, a los cuales se les realizó una tinción con H&E.

Posteriormente, se realizaron inmunohistoquímicas con anticuerpos específicos para: CD3⁺ (linfocitos T), CD4⁺ (linfocitos T cooperadores), CD8⁺ (linfocitos T citotóxicos), CD20⁺ (linfocitos B) y CD68⁺ (macrófagos).

Resultados y discusión

Se observó que la administración crónica de una dosis neuroprotectora de rapamicina *in vivo* causa una disminución dramática de la población de linfocitos T CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ así como los linfocitos B CD20⁺.

Por lo tanto, a pesar de que previamente hemos demostrado que la rapamicina, a una dosis 50 veces menor a la utilizada como inmunosupresor, es capaz de inducir autofagia y ejercer un efecto neuroprotector en un modelo de la EP, su efecto inmunosupresor aún es significativo.

Con estos resultados se puede decir, que es de esencial importancia la búsqueda de otros inductores de autofagia que mantengan los efectos positivos que se han visto previamente sin los efectos adversos aquí presentados.

Conclusiones

La administración crónica de una dosis neuroprotectora de rapamicina *in vivo* disminuye las poblaciones de linfocitos T, linfocitos B y macrófagos en el bazo.

Agradecimientos

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Este trabajo se realizó con apoyo otorgado por CONACYT-CB-221615 y PAICYT-SA097-15.

Referencias

1. Ahmed, A., Tollefsbol, T., J. Am. Geriatr. Soc, 2001. 49, 1105–1109.
2. Albin, R. L., & Miller, R. A. Neurobiology of disease, 2016. 85, 73-80.
3. Nah, J., Yuan, J., & Jung, Y. K. *Molecules and cells*, 2015. 38(5), 381.
4. Arriola Apelo, S. I., & Lamming, D. W. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 2016. 71(7), 841-849.
5. Ramírez, Moreno. Análisis del efecto de la inducción de autofagia en un modelo animal de la enfermedad de Parkinson. Grado de Maestría en Ciencias con Orientación en Morfología. Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México, 2016.
6. Martel RR, Klicius J, Galet S. *Can J Physiol Pharmacol.*, 1977. 55: 48–51