

# “¿ES POSIBLE REVERTIR LA NARCOSIS POR ALCOHOL INYECTANDO UN NEUROTRANSMISOR?”

**Autores:** Cessia Arias, Daniella Domínguez, Sayra López y Lorena Toledo.

**Profesor:** Dr. Enrique Galindo Fentanes.

**Asesor:** Dr. Jean-Louis Charli, Instituto de Biotecnología, UNAM.

**COLEGIO MARYMOUNT**

**ÁREA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**PROYECTO CON APOYO EXTERNO**

## **Marco Teórico:**

Las funciones del sistema nervioso se sustentan en la actividad de neuronas que se comunican entre sí a través de neurotransmisores. Las neuronas son las células del sistema nervioso encargadas de enviar rápidamente información de una parte de nuestro cerebro a otra; son las células responsables de generar nuestras emociones y movimientos, entre otros. Los neurotransmisores son sintetizados y liberados por las neuronas y afectan a otras neuronas porque interaccionan con receptores localizados en la superficie celular. La actividad del sistema nervioso se sustenta en parte sobre el balance de neurotransmisores estimuladores (glutamato) y neurotransmisores inhibitorios (GABA - ácido gama amino butírico). La actividad de estos neurotransmisores es modulada por una amplia gama de neuromoduladores (1). El etanol tiene múltiples efectos sobre el sistema nervioso, entre ellos, estimulante a bajas dosis y narcótico a dosis mayores. Algunos de estos efectos se deben a una interacción del alcohol con los sistemas de neurotransmisores; en particular afecta la comunicación por el glutamato y el GABA (2). Otro neurotransmisor es la hormona liberada tirotrópina (TRH), un péptido que tiene efectos sobre el sistema endocrino así como efectos homeostáticos en el sistema nervioso central. Uno de los múltiples efectos de la inyección del TRH es el de inducir el despertar después de una intoxicación con etanol. Este efecto se puede observar después de una inyección intraperitoneal o intracerebral del TRH (3).

## **Antecedentes:**

Algunos estudios clínicos han examinado los posibles efectos terapéuticos del TRH. El neurotransmisor generó una respuesta antidepressiva al administrarse a pacientes con depresión, sin embargo los resultados no son consistentes y por ello todavía se duda sobre el efecto real del péptido en el tratamiento contra la depresión. Otros estudios también se han llevado a cabo para ver si el TRH puede ser utilizado en el control de convulsiones en los humanos, pero los resultados son de igual manera inconclusos debido al difícil control del péptido por su corta vida de plasma. Sin embargo, sí se ha obtenido información benéfica sobre el control de espasmos infantiles, el síndrome de Lennox-Gastón en niños y convulsiones parciales (4).

En relación al proyecto específico sobre el efecto del alcohol, en el laboratorio de Neurobiología del Instituto de Biotecnología de la UNAM, los investigadores se cuestionaron si incrementar la cantidad endógena del TRH en el medio extracelular del cerebro es suficiente para inducir el despertar de la narcosis. Esto es, se desea saber si el TRH es naturalmente capaz de inducir el despertar. Para manipular los niveles endógenos del TRH, se pretende aprovecharse de la existencia de inhibidores de la enzima que inactiva al TRH en el medio extracelular (5). Se supone que al inhibirse

esta enzima se incrementarán los niveles del TRH endógeno en el medio extracelular del cerebro y que se obtendrá un efecto similar al de inyectar TRH exógeno.

### **Objetivo:**

Determinar sí y a qué dosis el TRH (inyectado intraperitonealmente) es capaz de revertir la narcosis inducida por el etanol inyectado previamente de la misma manera en ratas adultas jóvenes de la cepa Wistar mantenidas en el bioterio del Instituto de Biotecnología de la UNAM.

### **Metodología:**

Se trabajará con 12 ratas de la cepa Wistar, de la misma edad y peso, que estarán divididos en cuatro grupos. El primero será el grupo control. A estos animales se les inyectará intraperitonealmente una dosis de etanol (3 g/Kg. de peso), y 20 min. Después se les inyectará una solución salina. Al segundo grupo se le inyectará la misma dosis de etanol, y 20. min. después se les inyectará con una dosis baja de TRH (3 mg/kg. de peso) disuelta en solución salina. Al tercer grupo se le inyectará la misma dosis de etanol, y 20. min. después se les inyectará con una dosis mediana de TRH (10 mg/kg. de peso) disuelta en solución salina. Al cuarto grupo se le inyectará la misma dosis de etanol, y 20. min. después se les inyectará con una dosis baja de TRH (30 mg/kg. de peso) disuelta en solución salina.

En todos los casos, se medirá el tiempo entre la inyección del etanol y el momento del despertar, es decir, que logren sostenerse sobre sus cuatro patas durante 30 segundos.

Se grabará con una videogradora el comportamiento de las ratas antes y después de las inyecciones, y se describirá el comportamiento de éstas a lo largo de la prueba. Se comparará el resultado de los diferentes grupos de ratas, ya que se registraron todos los resultados en la bitácora.

Se realizará una análisis estadístico para determinar si hubo un efecto del TRH sobre las ratas y a que dosis. Para esto se calculará la desviación estándar y se observará si hubo un cambio significativo.

### **Desarrollo:**

Todo el proceso se llevará a cabo en el Bioterio del Instituto de Biotecnología de la UNAM. Se utilizarán: 12 ratas de la cepa Wistar , etanol puro, péptido TRH disuelto en solución salina, jeringas, jaulas y una videogradora para grabar los experimentos.

### **Resultados:**

El proyecto aún se encuentra en desarrollo, pero se esperan obtener resultados que comprueben que al inyectar TRH a la rata, el estado de narcosis causado por el etanol se revertirá, causando que se despierte en un menor tiempo.

### **Conclusiones:**

El proyecto todavía se encuentra en desarrollo experimental. Se espera que el TRH tenga un efecto reductor de la narcosis en las ratas. De igual manera, que al incrementar la dosis de TRH inyectado en las ratas, el tiempo para despertar disminuya.

### **Bibliografía:**

1. -J.L Charli y P. Joseph-Bravo. El cerebro, la comunicación intercelular y los peptidos. En: Una ventana al quehacer científico; Instituto de Biotecnología de la UNAM; 25 aniversario. A. Lopez-Munguia y F. Rebolledo compiladores; Instituto de Biotecnología y Dirección General de Divulgación de la Ciencia, UNAM ISBN 978-970-32-4658-8 (en prensa).
2. -Criswell HE, Breese GR. A conceptualization of integrated actions of ethanol contributing to its GABA mimetic profile: a commentary. *Neuropsychopharmacology*. 2005, 30(8):1407-25.
3. -Gary KA, Sevarino KA, Yarbrough GG, Prange AJ Jr, Winokur A. The thyrotropin-releasing hormone (TRH) hypothesis of homeostatic regulation: implications for TRH-based therapeutics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305(2):410-416.
4. -Cott JM, Breese GR, Cooper BR, Barlow S, Prange AJ Jr. Investigations into the mechanism of reduction of ethanol sleep by thyrotropin-releasing hormone (TRH). *J Pharmacol Exp Ther*. 1976 ;196(3):594-604.
5. - I. Pascual, Sh. Gil-Parrado, M. Cisneros, P. Joseph-Bravo, J. Diaz, L. Possani, J.L. Charli and M. Chavez. Purification of a specific inhibitor of pyroglutamyl aminopeptidase II from the marine annelide *Hermodice carunculata*. *In vivo* effects in rodent brain. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 36: 138-152 (2004).