

Implicación de MMP-9 en los cambios de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la formación de edema inducidos por MDMA en la rata

Mercedes Pérez-Hernández^{1*}, Ana Rubio-Araiz², M. Dolores Gutiérrez-López¹, Esther O'Shea Gaya¹, M. Isabel Colado Megía

1 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid (España). **2** Trinity College Institute of Neuroscience, Dublin (Irlanda).

I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016. 15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: MDMA; barrera hematoencefálica; MMP-9; edema; SB-3CT; receptores P2X7

Resumen

La droga de abuso 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) es un psicoestimulante de uso social cuyo consumo va dirigido a la obtención de una sensación de euforia y apertura emocional. La administración periférica de MDMA en ratas produce, entre otras manifestaciones, una respuesta neuroinflamatoria caracterizada por la activación microglial. La integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) es imprescindible para la homeostasia del sistema nervioso central (SNC) y puede ser alterada por los procesos inflamatorios. Las citoquinas proinflamatorias y las especies reactivas de oxígeno son capaces de activar metaloproteinasas (MMPs) implicadas en la degradación de componentes proteicos de la BHE. El incremento de la permeabilidad de la BHE producido de este modo puede desencadenar la entrada de agua desde la sangre y su acumulación en el tejido formando edema. El presente estudio revela la alteración de la BHE y la consecuente generación de edema en el hipocampo de la rata, tras la administración periférica de una única dosis de MDMA. Concretamente, produce una disminución en la expresión de la proteína de las uniones estrechas, claudina-5 y de la laminina de la matriz extracelular, además de la sobreactivación de MMP-9. El pretratamiento con SB-3CT, un inhibidor de la actividad MMP-9, previene tanto la disminución de claudina-5 como la generación de edema y la sobreexpresión de canales de agua AQP4 encargados de su resolución. Esto confirma la implicación directa de MMP-9 en la alteración de la BHE inducida por MDMA. La activación microglial mediada por receptores P2X₇ es la responsable del incremento en la actividad de MMP-9, como indica su ausencia tras el pretratamiento con *Brilliant Blue G*, un antagonista de dichos receptores. Estos resultados, además de contribuir al esclarecimiento del mecanismo de acción de la MDMA, son relevantes debido al hecho de que la alteración de la BHE supone un factor de vulnerabilidad para el SNC.

Cita: Mercedes Pérez-Hernández, Ana Rubio-Araiz, M. Dolores Gutiérrez-López, Esther O'Shea Gaya, M. Colado Megía (2016) Implicación de MMP-9 en la alteración de la barrera hematoencefálica y la formación de edema tras la administración de MDMA en rata. Comunicación oral. Actas del I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016. 15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *Dianas* 5 (1): e20160343. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e20160343. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © 2016 Mercedes Pérez-Hernández et al. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>