

MEDICINA***Papel de los canales de panexina 1 en el desarrollo de la depresión propagada cortical******Juan E. Tichauer¹, Aníbal Vargas², Paola Fernández, Juan C. Saéz³, Maximiliano Rovegno⁴******Departamento de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile¹; Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad de O'Higgins²; Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Instituto de Neurociencias, CINV, Universidad de Valparaíso³; Departamento de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile⁴***

Introducción: La depresión propagada cortical (DPC) es una onda masiva y repetitiva de despolarización que afecta neuronas y glías. Más de la mitad de las injurias cerebrales agudas (incluyendo TEC, HSA, infartos y hemorragias) presenta DPCs durante su evolución. Estudios experimentales han demostrado que las DPCs generan sobrecarga metabólica y explican parte del daño secundario. Sin embargo, no se conoce los mecanismos de iniciación y propagación de las DPCs. Las conexinas y panexinas son familias de proteínas de transmembrana que forman hemicanales en la membrana plasmática de las células y participan en fenómenos de comunicación intercelular. Panexina 1 es la principal panexina expresada en neuronas y astrocitos.

Objetivo: Evaluar si las conexinas o panexinas cumplen un papel en el desarrollo de la DPC. Métodos: Rebanadas cerebrales agudas de ratones adultos (300 µm de espesor), fueron estabilizadas en una solución de líquido céfalo-raquídeo artificial gaseada con una mezcla de O₂ y CO₂, para luego ser incubadas con una batería de inhibidores farmacológicos de hemicanales de conexina y canales de panexina. La DPC fue inducida mediante un pulso de 520 µl de 3 M de KCl sobre las capas piramidales corticales y registrada mediante cambios en la transmitancia de la luz y electrofisiología. La actividad de conexina y panexina fue evaluada mediante la captación de bromuro de etidio y la presencia de ondas de Ca²⁺ intracelular (i).

Resultados: En relación con los inhibidores de conexinas, 200 µM La³⁺ disminuyó la velocidad de la DPC mientras que 200 µM La³⁺ y 344 µM TAT-Gap19 disminuyeron las ondas de Ca²⁺i. Los inhibidores de panexinas, 200 µM carbenexolona, 500 µM probenecid y 100 µM 10panx1, disminuyeron significativamente la distancia y velocidad de la onda de DPC, a la par con las ondas de Ca²⁺i. Notablemente, los inhibidores de panexina fueron más eficaces que los inhibidores de conexinas, en la prevención de la captación de etidio y la generación de ondas de Ca²⁺i inducidas por un pulso de 3M de KCl.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que los canales de panexina, tienen un papel importante en la iniciación de la DPC inducido por 3 M de KCl. Esto sugiere que el bloqueo terapéutico de panexina podría reducir las DPCs en las injurias cerebrales agudas, disminuyendo el daño secundario. Financiamiento: Fondecyt N° 11171155 (MR).