

DISMINUCION DE LA CAPTACION DE H³-GABA EN CEREBELO
DE RATAS INTOXICADAS CON MANGANESO
Comunicación Preliminar

Carmen Marleny Moreno* y Ernesto Bonilla**

* INBIOMED-FUNDACITE. Apartado Postal 376. Maracaibo 4001-A. Venezuela.

** Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.
Apartado 1151. Maracaibo, Venezuela.

RESUMEN

En ratas intoxicadas por vía oral durante 8 meses con manganeso en concentraciones de 1 y 5 mg/ml de agua de bebida, se produjo una disminución en la captación específica de H³-GABA en el cerebelo.

INTRODUCCION

La intoxicación crónica con manganeso es una enfermedad ocupacional que se observa en mineros que trabajan con manganeso (4). Se han reportado casos clínicos que se caracterizan por un compromiso irreversible del sistema extrapiramidal, siendo sus manifestaciones neurológicas similares a las enfermedades de Parkinson y de Wilson (5). Para Barbeau y col (1), por el contrario, todas las víctimas de intoxicación con manganeso presentan manifestaciones de distonía.

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es considerado como el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central. Los estudios realizados referentes a la distribución de GABA en el cerebro de los mamíferos,

han demostrado una alta densidad en el cerebelo, corteza cerebral e hipotálamo y una concentración menor en el estriado y sustancia negra (17). Una alteración de la transmisión GABA-érgica en el sistema nervioso central juega un papel importante en algunas enfermedades neurológicas y psiquiátricas, tales como las enfermedades de Huntington (9) y de Parkinson (12), esquizofrenia (16), epilepsia (14), demencia (2) y ansiedad (8).

En este reporte presentamos los resultados preliminares obtenidos cuando se estudió la fijación de H^3 -GABA en cerebelo de ratas tratadas por vía oral con $MnCl_2$.

MATERIAL Y METODOS

A ratas machos Sprague-Dawley, de 250-300 gr de peso se les administró Mn en concentraciones de 0,1, 1 y 5 mg por ml de agua de bebida, durante un período de 8 meses. Los animales controles ingirieron agua destilada y desionizada. La fijación de H^3 -GABA a la membrana sináptica se realizó de acuerdo al procedimiento descrito por Beaumont y col. (3). Este método produce unas preparaciones enriquecidas en densidades post-sinápticas que parecen contener solamente los sitios de fijación de alta afinidad (13). H^3 -GABA se utilizó a la concentración de 10nM (actividad específica: 40 Ci/mmol) (10).

La fijación específica se definió como aquella que es desplazable por 1 mM de GABA no radioactivo. Las proteínas se determinaron de acuerdo a la técnica de Lowry modificada por Hartree (11). Para el análisis estadístico se calculó la t de Student.

RESULTADOS

Como se muestra en la Tabla I se produjo una disminución en la captación de H^3 -GABA en el cerebelo de las ratas intoxicadas con 1 y 5 mg de Mn/ml de agua en comparación con las ratas controles. En los animales que ingirieron 0,1 mg Mn/ml no se observó ninguna variación.

DISCUSION

En un estudio reciente (7), realizado en ratas, se demostró que la administración de manganeso durante 1 mes, por vía intraperitoneal, produjo una disminución significativa en la concentración de GABA y en la actividad de las enzimas Descarboxilasa Glutámica y GABA-transaminasa. Bo-

TABLA I

FIJACION DE H³-GABA EN EL CEREBELO DE RATAS INTOXICADAS CRONICAMENTE CON MANGANESO

Concentración de Mn (mg/ml)	N	Actividad Especifica (f mol/mg proteína)
0,0	8	707,74 ± 117,30*
0,1	8	526,52 ± 271,27
1,0	8	442,49 ± 179,26**
5,0	8	518,05 ± 116,38**

* Valor expresado como media ± D.S.

** p < 0,05

nilla (6) reportó un aumento en el contenido de GABA en el núcleo caudado de ratas después de la ingestión de manganeso durante 2 meses, sin variaciones en las actividades de las enzimas señaladas. Las diferencias observadas en los resultados de estos dos estudios posiblemente sean el reflejo del daño neuronal ocasionado por estas dos diferentes rutas de administración de manganeso. La alteración en el contenido de GABA y dopamina produce cambios funcionales. La elevación de la concentración de GABA en el núcleo accumbens, por ejemplo, inhibe la hiperactividad producida por la inyección de dopamina en tal sitio y el crecimiento en la actividad locomotora después de la administración de anfetamina (15).

Aunque desconocemos el mecanismo por el cual el manganeso afecta la función GABA-érgica se puede sugerir que la disminución de la captación específica de H³-GABA puede jugar un papel importante en el comportamiento inducido durante la intoxicación con manganeso.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado parcialmente por el CONDES-LUZ y FUNDACITE-ZULIA.

ABSTRACTS

Determination of ³H-Gaba binding in cerebellum of rats on chronic manganese poisoning. Preliminary communication. *Moreno, C.M. (INBIOMED-FUNDACITE, Apartado Postal 376, Maracaibo 4001-A, Venezuela). Bonna E. Invest Clin 25(4): 193-197, 1984.*— In rats orally treated with

manganese (1 and 5 mg/ml water) during 8 months a decreased in the specific binding of ^3H -GABA in cerebellum was produced.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BARBEAU A., INOUE N., CLOUTIER T.: Role of manganese in dystonia. *Adv Neurol* 14: 339-352, 1976.
- 2- BIRD ED.: Neurotransmission and disturbed behavior. p 140-149. H.M. Van Praag and J. Bruinvels, eds. Bonn, Scheltema and Hol Kema, Utrecht. 1977.
- 3- BEAUMONT K., CHILTON W.S., YAMAMURA H.I., ENNA S.J.: Muscimol binding in rat brain association with synaptic GABA receptors. *Brain Res* 148: 153-162, 1978.
- 4- BONILLA E., LEVINE S., DE SALAZAR E. Intoxicación crónica con manganeso. *Acta Cient Ven* 29: 332-337, 1978.
- 5- BONILLA E.: Estudios in vivo e in vitro del metabolismo del manganeso. Manganismo crónico experimental y catecolaminas. *Invest Clín* 15(1): 2-79, 1974.
- 6- BONILLA E.: Increased GABA contents in caudate nucleus of rats after chronic manganese chloride administration. *J Neurochem* 31: 551-552, 1978.
- 7- CHANDRA S.V., GIRJA S. SHUKLA.: GABA-ergic neurochemistry in Manganese exposed rats. *Acta Pharmacol, et. Toxicol* 51: 450-458, 1982.
- 8- COSTA E., GUIDOTTI P., TOFFANO G.: Molecular mechanisms mediating the action of diazepam on GABA receptors. *Br J Psych* 133: 239-248, 1978.
- 9- ENNA S.J., STERN L.Z., WASTEK G.J., YAMAMURA H.I.: Neurobiology and pharmacology of Huntington's disease. *Life Sci* 20: 205-211, 1970.
- 10- ENNA S.J., SNYDER S.H.: Properties of gamma-aminobutyric acid receptor binding in rat brain synaptic membrane fractions. *Brain Res* 100: 81-97, 1975.
- 11- HARTREE E.F.: Determination of protein "A", modification of the Lowry Method that gives a linear photometric. *Anal Biochem* 48: 422-427, 1972.

- 12- LLOYD K.G., MOHLER H., HERTZ P., BARTHOLENE G.: Distribution of choline acetyltransferase and glutamate decarboxylase within the substantia nigra and in other brain regions from control and Parkinsonian patients. *J Neurochem* 25: 789-795, 1975.
 - 13- MATUS A., PEHLING G., WILKINSON D.: Aminobutyric acid receptors in brain postsynaptic densities. *J Neurobiology* 12: 67-74, 1981.
 - 14- MELDRUM B.S.: Epilepsy and GABA mediated inhibition. *Int Rev Neurobiology* 17: 1-36, 1975.
 - 15- PYCOCK C.J., HORTON R.W.: Possible GABA mediated control of dopamine dependent behavioral effects from the nucleus accumbens of the rat. *Psychopharmacology* 49: 173-179, 1976.
 - 16- ROBERTS E.A.: Hypothesis suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia. *Neuroscience Res Progr Bull* 10: 468-480, 1972.
 - 17- TOFFANO G.: GABA receptor function neural transmission. p 97-103, Raven Press, New York, 1983.
-