

Influencia de la lesión del complejo amigdalino cerebral sobre la actividad L-leucinaminopeptidasa hipotalámica de la rata macho adulta

P. Montilla, M. C. Bellido, R. Muñoz y M. L. Dorado

Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Córdoba
(España)

(Recibido el 30 de noviembre de 1976)

P. MONTILLA, M. C. BELLIDO, R. MUÑOZ and M. L. DORADO. *Effect of the Bilateral Amygdaloid Complex Lesion on the Hypothalamic L-Leucinaminepeptidase Activity in the Male Adult Rat*. Rev. esp. Fisiol., 35, 1-4. 1979.

The effect of bilateral lesion of the amygdaloid nuclear complex on the hypothalamic L-leucinaminepeptidase (LAP) activity has been studied in the rat. Amygdalectomized animals show an increase in this activity, specially when lesion extends to the whole complex or when the basolateral and basomedial nuclei remain intact. The increase in LAP activity is not so significant when the lesion does not affect the cortical nucleus.

En el hipotálamo de rata se ha comprobado la existencia de peptidasas con capacidad de inactivar a los factores hipotalámicos liberadores de hormonas gonadotropas. Se han detectado cambios en la actividad de estas enzimas en circunstancias fisiológicas o experimentales que implican modificaciones en la secreción de FSH y LH (2, 6-10). Estas investigaciones muestran la presencia de una relación inversa entre el grado de actividad enzimática y la cuantía periférica de hormonas gonadotropas.

En conexión con la presente investigación, es conocida la influencia moduladora del complejo amigdalino cerebral en la secreción de gonadotropinas, aunque el

exacto papel de la amígdala en este sentido no está plenamente establecido. Mientras que determinados autores abogan por una función de tipo inhibitorio (4, 5), otros, mediante técnicas de estimulación química y eléctrica, defienden que el complejo amigdalino facilita la secreción de FSH y LH (17, 18).

Este trabajo tiene por objeto establecer el posible efecto de la destrucción de los núcleos lateral (L), basolateral (BL), basomedial (BM), cortical (CO) y medial (ME) de la amígdala sobre la actividad de una aminopeptidasa, L-leucinaminopeptidasa (LAP), de hipotálamo de rata, cuya actividad en relación con los cambios del eje hipotálamo-hipófiso gonadal ha sido

valorada (8, 9, 12). Se pretende comprobar la influencia de los núcleos amigdalinos sobre la secreción de FSH y LH, tomando como índice los cambios de actividad de una enzima íntimamente vinculada a la biosíntesis y degradación de los factores hipotalámicos liberadores de hormonas gonadotropas (12).

Material y métodos

Se han utilizado ratas Wistar de 5 meses de edad y de un peso medio de 350 g que han sido sometidas, en el curso de la misma, a condiciones ambientales controladas: temperatura (23° C), iluminación (14 h. luz/10 h. oscuridad), alimentación integral y agua *ad libitum*.

La lesión de los núcleos amigdalinos fue realizada esterotáxicamente, de acuerdo con los planos y coordenadas del atlas de PELLIGRINO y CUSHMAN (15). Para la electrocoagulación de los distintos núcleos se utilizó un electrodo de acero inoxidable, aislado hasta 1 mm de su extremo, de 0,5 mm Ø, por el que se pasó una corriente anódica de 2 mA durante 20 segundos. Al grupo de lesionados en blanco se introdujo el electrodo sin paso de corriente. En la figura 1 se esquematizan los núcleos afectados y la extensión de las lesiones.

Al mes de la lesión, junto con un grupo de animales intactos, se procedió a la decapitación, extracción de los cerebros y disección de los hipotálamos, que fueron rápidamente vertidos en una solución congelada de Ringer para su posterior homogenización. La operación antes descrita fue realizada en ambiente frío (0° C) y en un tiempo no superior a los 3 minutos.

La actividad de l-leucinaminopeptidasa de los extractos hipotalámicos, expresada en gramos de producto obtenido a partir del sustrato por mg de proteína, se midió por técnica descrita por NAGEL (14), la cantidad de proteína hipotalámica se estimó por el reactivo de FOLIN, según la metódica de LOWRY (11).

El control histológico de los cerebros fijados con formol al 20 % e incluidos en parafina se hizo en láminas de 40 µ de espesor, teñidas con violeta de cresilo.

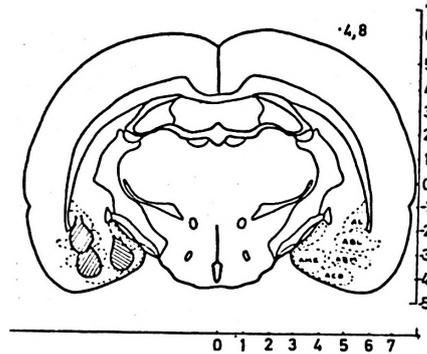


Fig. 1. Localización de las lesiones producidas por electrocoagulación en los núcleos amigdalino lateral (AL), amigdalino basolateral (ABL), amigdalino basomedial (ABM), amigdalino cortical (ACO) y amigdalino medial (AME).

Las coordenadas: anterior, 4,8 mm; vertical y horizontal según indica la figura (15).

Tabla 1. Efecto de la lesión bilateral de los núcleos lateral (L), basolateral (BL), basomedial (BM), cortical (CO) y medial (ME) de la amígdala cerebral sobre la actividad l-leucinaminopeptidasa de hipotálamo en la ratona macho adulta.

Media ± error estándar. Número de animales, entre paréntesis.

Grupo	µg p-nitranilina/mg de proteína		
Intactos	11,60 ± 0,40 (8)		
Lesión blanco	10,20 ± 0,55 (8)	NS ^a	
Lesión amígdala			
A: L, BL, BM, CO y ME	15,40 ± 0,63 (7)	0,001 ^a	NS ^b
B: L, BL, BM y ME	13,55 ± 0,71 (6)	0,01 ^a	0,01 ^b
C: L, CO y ME	16,48 ± 0,85 (8)	0,001 ^a	0,01 ^b

a: Valor «p» con respecto al grupo de Intacto; b: valor «p» con respecto al subgrupo C de lesionados en amígdala; NS: no significativo.

Resultados

Los valores de actividad enzimática se expresan por μg de p-nitranilina obtenidos a partir del sustrato por mg de proteína durante un período de 30 minutos de incubación a 25°C .

De un total de 36 animales lesionados, sólo son consignados en la tabla aquellos que el estudio histológico confirmó una buena localización, parcial o total, de las lesiones en los distintos núcleos. Las variedades obtenidas ha obligado a establecer tres subgrupos, dentro del grupo de lesionados: A, B y C. En A, la lesión afectó a todos los núcleos; en B, no fue interesado el núcleo cortical, y en C, los núcleos basomedial y basolateral quedaron intactos.

Todos los subgrupos de animales portadores de lesión mostraron un incremento manifiesto de la actividad LAP, siendo especialmente notable en el subgrupo C. El tratamiento estadístico demostró diferencias altamente significativas con respecto al grupo de intactos. No obstante, el incremento de actividad es menos expresivo en el subgrupo B, con núcleo cortical indemne.

Discusión

El aumento de actividad l-leucinamino-peptidasa hipotalámica observado después de la destrucción del complejo amigdalino es índice de que existe una estrecha vinculación entre éste y la actividad hipotalámica. Lo difícil es establecer si se trata de un efecto primario o secundario a la alteración de ciertas funciones hipotalámicas por falta de influjos amigdalinos. Si se considera la íntima relación de este enzima hipotalámico con los cambios de LH-RH (9, 10, 12) y circunstancias fisiológicas o experimentales que implican aumento o disminución de la síntesis de este factor liberador (6-10), fácil es pensar que el incremento de actividad

LAP encontrado esté vinculado a las modificaciones metabólicas del mismo.

Un aumento de actividad LAP en hipotálamo es índice de una menor producción de factores liberadores (LH-RH y FSH-RH) y por tanto de gonadotropinas hipofisarias (6-10). Si la destrucción ocasiona un incremento de actividad LAP puede pensarse que esta estructura nerviosa actuaría globalmente estimulando la secreción de gonadotropinas. Sin embargo, a la luz de los resultados obtenidos, son necesarias hacer algunas matizaciones.

Cuando todos los núcleos son afectados por la lesión, la elevación de actividad enzimática registrada es mayor que la obtenida en el subgrupo B, donde el núcleo cortical no está afectado, pero menor que en el subgrupo C, en los que basomedial y basolateral quedan indemnes. Cuando el núcleo cortical no es destruido se observa un descenso relativo de la actividad peptidásica, que es posible interpretar como un efecto estimulador de la secreción de gonadotropinas. Comparativamente, en el subgrupo C es posible hablar de una acción inhibitoria sobre tal secreción de los núcleos basomedial y basolateral, ya que su no destrucción determina un incremento de la actividad LAP.

En estrecha conexión con los datos aportados en este trabajo están los de SMITH y LAWTON (16) en ratas hemicastradas y portadoras de lesión amigdalina en localizaciones similares a las aquí apuntadas. Tomando como medida de FSH periférica la respuesta compensadora, encuentran una marcada disminución de la misma en los animales en los que fue selectivamente destruido el núcleo cortical. Si en la hemicastración se elevan los niveles de FSH que son paralelos al grado de respuesta compensadora (1), puede inferirse que la anulación de la respuesta ovárica tras lesión del núcleo cortical está ligada a la ausencia de influjos nerviosos que desde la amígdala determinan en el animal intacto aumento de la

actividad hipotalámica relativa a la secreción de FSH.

Referente a los núcleos basolateral y basomedial, que incrementan la actividad LAP más expresivamente, los valores obtenidos están en completo acuerdo con las investigaciones de otros autores que asignan a estos núcleos un papel inhibidor en la secreción de LH (3).

Cuando la lesión afecta a todo el complejo, el incremento de actividad LAP no es tan evidente, aunque es significativa la diferencia con respecto al grupo de intactos, de tal modo que los resultados son la superposición de lo hallado en el subgrupo B y en el C. En apoyo de estos resultados, en que la destrucción global del complejo presenta un efecto inhibidor de la secreción de gonadotropinas, se demostró previamente (13) que la caída de actividad LAP hipotalámica, que normalmente acontece después de la castración, no se produce en el animal portador de lesiones que afectan globalmente a todos los núcleos amigdalinos.

En conclusión, la lesión bilateral de la amígdala, total o parcial, determina un incremento de la actividad LAP hipotalámica que se interpreta como un cambio de la dinámica hipofisogonadotropa del hipotálamo consecutiva a la falta de influjos amigdalinos.

Resumen

Se estudia el efecto de la lesión bilateral del complejo amigdalino sobre la actividad L-leucina aminopeptidasa (LAP) del hipotálamo de rata. Los animales amigdalectomizados incrementan dicha actividad, especialmente cuando se afecta a todo el complejo o quedan sin lesionar los núcleos basolateral o basomedial. El aumento no es tan significativo si el núcleo cortical no está afectado.

Bibliografía

1. BENSON, B., SORRENTINO, S. y EVANS, J. S.: *Endocrinology*, **84**, 369-374, 1969.
2. BICKEL, M., KHUL, H., JEANNE SIOE ENG TANG y TAUBERG, H. D.: *Neuroendocrinology*, **9**, 321-331, 1972.
3. ELEFTHERIOU, B. E., CHURCH, R. L., ZOLOVICK, A. J. y NORMAN, R. L.: *J. Endocrinol.*, **45**, 207-212, 1969.
4. ELEFTHERIOU, B. E., y PATTISON, M. L.: *J. Endocrinol.*, **39**, 613-614, 1967.
5. ELEFTHERIOU, B. E., y ZOLOVICK, A. J.: *J. Reprod. Fertil.*, **14**, 33-37, 1967.
6. FRITH, A. y HOOPER, K. C.: *Biochem. J.*, **108**, 510-511, 1968.
7. GRIFFITH, E. C., y HOOPER, K. C.: *Acta Endocrin. KBH*, **72**, 1-8, 1873.
8. GRIFFITH, E. C., y HOOPER, K. C.: *Acta Endocrin. KBH*, **75**, 443-451, 1974.
9. GRIFFITH, E. C., y HOOPER, K. C.: *Acta Endocrin. KBH*, **77**, 435-442, 1974.
10. KHUL, H., ROSNIATOWSKY, C., SIANG-AN OEN y TUBERT, H. D.: *Acta Endocrin.*, **76**, 1-14, 1974.
11. LOWRY, D., ROSEBROUGH, N., FARR, L. y RANDALL, R.: *J. Biol. Chem.*, **193**, 265-271, 1951.
12. MARKS, N., GALOYAN, A., GRYBAUM, A. y LAJTHA, A.: *J. Neurochem.*, **22**, 735-739, 1974.
13. MONTILLA, P., BELLIDO, M. C., DORADO, M. L. y MUÑOZ, M. C.: *Rev. Med. Fac. Med. Sevilla*, **31**, 347-356, 1974.
14. NAGEL, W., WILLIG, F., SCHMIDT, F. H.: *Klin. Wschr.*, **42**, 447-449, 1964.
15. PELLIGRINO, L. J. y CUSHMAN, A. J.: *A stereotaxic atlas of the rat brain*, Appleton Century Cofts. Nueva York, 1967.
16. SMITH, S. W. y LAWTON, I. E.: *Neuroendocrinology*, **9**, 228-234, 1972.
17. VELASCO, M. E. y TALEISNIK, S.: *Endocrinology*, **84**, 132-139, 1969.
18. VELASCO, M. E. y TALEISNIK, S.: *J. Endocrinol.*, **51**, 41-55, 1971.