



Evaluación y desarrollo de modelos *in vitro* para la predicción de neurotoxicidad. Aproximación proteómica a la neurotoxicidad inducida por metilmercurio.

Tesis Doctoral presentada por

Iolanda Vendrell Monell

Barcelona, 2006

OBJETIVOS

2.- OBJETIVOS

El objetivo general de esta tesis se centra en la identificación, evaluación y propuesta de métodos alternativos para la detección de compuestos potencialmente neurotóxicos y en la utilización de métodos *in vitro* para la evaluación e identificación de marcadores de toxicidad inducida por la exposición prolongada a metilmercurio (MeHg).

Los objetivos concretos de esta tesis son:

1.- Creación de una base de datos de métodos alternativos no animales para la identificación de compuestos químicos potencialmente neurotóxicos.

Siguiendo el objetivo principal de reemplazar/reducir/reformar los métodos de experimentación animal (principio de las 3R), distintas organizaciones internacionales están trabajando en la evaluación y validación de métodos *in vitro* útiles para predecir la toxicidad de compuestos químicos. La reciente normativa de la Unión Europea para el registro de compuestos químicos comporta la evaluación y control de los efectos nocivos para la salud humana y el medio ambiente de aproximadamente unos 30.000 compuestos. Se estima que un porcentaje importante de estos compuestos pueden ser potencialmente neurotóxicos. De ahí la necesidad de proponer, evaluar y validar métodos *in vitro* capaces de predecir el potencial neurotóxico de compuestos químicos.

2.- Identificación de dianas de neurotoxicidad mediante la utilización de métodos proteómicos.

La utilización de la metodología proteómica permite la identificación de marcadores de toxicidad sin necesidad de conocer el mecanismo de acción de un determinado compuesto. El metilmercurio es un compuesto ampliamente conocido por sus efectos neurotóxicos, aunque se desconoce su mecanismo de neurotoxicidad. Presenta una toxicidad selectiva para el cerebelo, específicamente para las neuronas granulares. Así pues, en esta tesis nos propusimos:

- 2.1.- Caracterizar el proteoma celular de células granulares de cerebelo de ratón.
- 2.2.- Determinar las modificaciones inducidas por la exposición a largo plazo a concentraciones subcitotóxicas de metilmercurio.

3.- Evaluación de mecanismos de muerte y neuroprotección frente la neurotoxicidad inducida por el metilmercurio.

El riesgo toxicológico del metilmercurio al que la población humana puede estar expuesta se debe a una exposición continua a bajas concentraciones de metilmercurio. En esta tesis se propone evaluar los efectos neurotóxicos inducidos por una exposición a largo plazo a concentraciones submicromolares de metilmercurio en cultivos primarios de células granulares de cerebelo de ratón. Se evalúa también la posible acción neuroprotectora de agentes que actúan protegiendo la célula frente el daño oxidativo, excitotóxico y de la rotura lisosomal.