

**Título:** EFAVIRENZ INDUCE UNA RESPUESTA DIFERENCIAL EN LA BIOENERGETICA Y FUNCION MITOCONDRIAL DE NEURONAS Y CELULAS GLIALES

**Nombre:** FUNES MAGAÑA, HARYES ALFREDO

**Universidad:** Universitat de València (Estudi General)

**Departamento:** Farmacología

**Fecha de lectura:** 10/11/2014

**Programa de doctorado:** BIOMEDICINA Y FARMACIA

**Dirección:**

- > **Director:** JUAN VICENTE ESPLUGUES MOTA
- > **Codirector:** NADEZDA APOSTOLOVA ATANASOVSKA

**Tribunal:**

- > **presidente:** JUAN PEDRO BOLAÑOS HERNANDEZ
- > **secretario:** MARIA JOSE GALINDO PUERTO
- > **vocal:** Carlos Hernández Sáez

**Descriptor:**

- > FARMACOLOGIA
- > EVALUACION DE FARMACOS
- > FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL

**El fichero de tesis** ya ha sido incorporado al sistema

**Localización:** BIBLIOTECA FACULTAT DE FARMACIA, UNIVERSITAT DE VALENCIA (ESTUDI GENERAL)

**Resumen:** Efavirenz (EFV) es el inhibidor de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) más ampliamente utilizado en el tratamiento de la infección por el VIH. Durante muchos años ha contribuido significativamente a la evolución de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y a pesar de ser considerado un fármaco seguro y bien tolerado, existe una creciente preocupación debido a que los regímenes que lo contienen han sido asociados con efectos adversos, siendo los trastornos neuropsiquiátricos la reacción adversa más notable y un factor de riesgo para el fracaso de la terapia. Los mecanismos responsables no han sido caracterizados, aunque algunos trabajos recientes vinculan su toxicidad con la disfunción del metabolismo energético del cerebro. En el presente trabajo utilizando un modelo in vitro hemos evaluado los efectos de concentraciones clínicamente relevantes de este fármaco en la función mitocondrial y en la bioenergética celular en los dos tipos de células con mayor presencia en el SNC: neuronas y células gliales. Así mismo, se determinó como la presencia de un estímulo pro-inflamatorio, como lo es la presencia del óxido nítrico (NO), interviene en las acciones provocadas por EFV.

EFV afectó directamente la función mitocondrial de ambos tipos celulares, disminuyendo la actividad del CI de la cadena respiratoria mitocondrial, el consumo total de oxígeno y el potencial de membrana mitocondrial ( $\Delta\psi_m$ ) e incrementando la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Como consecuencia de esta disfunción

mitocondrial, una reducción en la viabilidad y número de células en las neuronas fue provocada después de 24 h de tratamiento con EFV, efecto que fue menor en las células gliales. Además se demostró que EFV, provoca una respuesta diferencial en la bioenergética de las células gliales y de las neuronas, manifestada por la activación de la quinasa activada por AMP (AMPK) de una forma dependiente de la concentración en las células gliales, dando lugar a la regulación al alza de la glucólisis y en consecuencia al incremento de los niveles de ATP intracelular, respuestas que no se observaron en las neuronas. En esta tesis, también se pudo determinar que los efectos mitocondriales producidos por EFV en las células gliales y neuronas fueron agravados en presencia del NO, mientras que los efectos sobre la bioenergética de las células gliales se ven potenciados. Además, se observó que EFV fue capaz de inducir la síntesis de NO en las células gliales pero no en las neuronas, y en consecuencia, el NO generado de esta manera parece ser relevante en la interferencia mitocondrial y en los efectos bioenergéticos generados por EFV en las células gliales.

En conclusión, el presente trabajo describe que EFV produce una disfunción mitocondrial en neuronas y células gliales, provocando una respuesta diferencial en su bioenergética celular, efectos que se ven potenciados en presencia del NO. Dichas respuestas celulares a la exposición a EFV pueden ayudar a entender los mecanismos responsables de los síntomas neuropsiquiátricos generados por este fármaco, ya que a veces son acompañados de la neuroinflamación, y de efectos a largo plazo, como lo es HAND.