



Seminarios internos del IBFG

Ácidos grasos como combustibles energéticos del cerebro

Brenda Morant-Ferrando

**Jueves 4 de Julio de 2019
9:30/ Salón de actos IBFG**

El metabolismo de los ácidos grasos en el cerebro *in vivo* a nivel celular se desconoce. Las evidencias obtenidas en cultivos primarios sugieren que los astrocitos utilizan ácidos grasos como combustible metabólico. Sin embargo, no se sabe si el destino metabólico del acetil-CoA generado en la mitocondria es oxidación en ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) para obtener energía, la biosíntesis de cuerpos cetónicos, o una mezcla de ambas vías metabólicas. Conocer esta disyuntiva puede ser importante para descifrar si los cuerpos cetónicos son, o no, sustratos energéticos para las neuronas.

Durante la normoglucemia, los astrocitos contribuyen al metabolismo de la energía neuronal mediante el traspaso de precursores metabólicos derivados de la glucosa, como el lactato (1). Durante el ayuno, los ácidos grasos contribuyen a mantener la homeostasis energética de los tejidos, ya sea como precursores directos de la energía, o al convertirse previamente en cuerpos cetónicos en el hígado, que luego sirven como sustratos de energía para otros tejidos, como el cerebro (2). Sin embargo, se desconoce si las neuronas utilizan cuerpos cetónicos generados por el hígado o por los astrocitos, durante normoglucemia o ayuno, para mantener la neurotransmisión. La falta de esta información debe a la ausencia de un modelo experimental apropiado diseñado específicamente para responder a esta pregunta.

Nuestro objetivo en este trabajo es abordar este problema mediante la generación de un modelo genético de ratón capaz de bloquear la β -oxidación específicamente en astrocitos. Para ello, hemos generado un ratón condicional para eliminar la carnitina palmitoiltransferasa-1A (CPT1A), el paso limitante de la β -oxidación, en astrocitos utilizando el sistema LoxP combinado con la expresión de la recombinasa Cre impulsada por la proteína ácida glial-fibrilar (GFAP) (3). Presentaremos la caracterización inicial de este modelo genético y los resultados preliminares que indican la eficacia de este enfoque, tanto en astrocitos en cultivo primario como *in vivo*. Creemos que esta nueva herramienta genética será muy útil para abordar cuestiones fundamentales de importancia biológica, como por ejemplo, si el suministro directo de cuerpos cetónicos desde los astrocitos a las neuronas es un mecanismo esencial para mantener funciones superiores.

1. Herrero-Mendez A, Almeida A, Fernández E, Maestre C, Moncada S, and Bolaños JP (2009). The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C–Cdh1. *Nat. Cell Biol.* 11, 747–752.

2. Guzmán, M., & Blázquez, C. (2001). Is there an astrocyte–neuron ketone body shuttle?. *TRENDS in Endocrinology & metabolism*, 12(4), 169-173.

3. Schoors S, Bruning U, Missiaen R, et al. (2015). Fatty acid carbon is essential for dNTP synthesis in endothelial cells. *Nature*.520 (7546): 192–7.