



Seminarios internos del IBFG

Efectos diferenciales de los ROS mitocondriales en astrocitos y neuronas de ratón *in vivo*

Carlos Vicente

Jueves 28 de Noviembre de 2019

Hora: 9:30

Salón de actos del IBFG

Las especies reactivas de oxígeno mitocondriales (mROS) se producen por acción del metabolismo celular. Resultados previos de nuestro grupo han mostrado que la producción de mROS, de forma fisiológica, es mayor en astrocitos que en neuronas¹. Sin embargo, la contribución de los mROS producidos por cada tipo celular en la patología del sistema nervioso central se desconoce. Para explorarlo, nos propusimos reducir los niveles de mROS en astrocitos o en neuronas en ratón *in vivo* mediante la expresión, de forma célula-específica por el uso del sistema *LoxP*, de la enzima antioxidante catalasa modificada con una secuencia-consenso de localización mitocondrial (mCat)². Así, hemos cruzado el ratón mCat inducible (mCat^{lox/lox}) con un ratón que expresa la recombinasa Cre bajo un promotor de astrocitos (*Gfap-Cre*) o de neuronas (*CamKIIa-Cre*). El análisis comportamental de los ratones mostró resultados que sugieren que la disminución de los mROS en neuronas (ratones CAMKIIA-mCat) mejora la capacidad exploratoria y la memoria a corto plazo, al contrario de lo ocurrido al disminuir los mROS en astrocitos (ratones GFAP-mCat).

Además del estudio fisiológico de los mROS, esta estrategia mCat célula-específica constituye una herramienta de gran valor para poder abordar de manera selectiva el papel celular de los mROS en modelos de enfermedad con alteración redox. En este sentido, los ratones CAMKIIA-mCat ofrecieron resistencia a la descoordinación motora producida por la inyección intraperitoneal de 3-nitropropiónico (3NP), una toxina ampliamente utilizada para generar un modelo agudo de enfermedad de Huntington. Sin embargo, los ratones GFAP-mCat mostraron la misma descoordinación motora que los animales *wild type* frente a la inyección de 3NP. Tomados en su conjunto, estos resultados sugieren que la función de los mROS en el cerebro es dual y debe considerarse su origen celular. Por tanto, consideramos que este aspecto debería tenerse en cuenta en los estudios de la influencia del metabolismo redox en modelos de neurodegeneración.

1. Lopez-Fabuel, I. *et al.* Complex I assembly into supercomplexes determines differential mitochondrial ROS production in neurons and astrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **113**, (2016).

2. Vicente-Gutierrez, C. *et al.* Astrocytic mitochondrial ROS modulate brain metabolism and mouse behaviour. *Nat. Metab.* **1**, 201 (2019).