

Astrocito-neurona y estado redox durante la neurotransmisión

La transmisión sináptica neuronal es un proceso acoplado espacio temporalmente a la generación de energía, necesaria para restablecer el balance iónico tras cada impulso nervioso. La mitocondria neuronal contribuye a este proceso produciendo ATP y eliminando Ca^{2+} citosólico, lo que incrementa inevitablemente la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS).

La eficiencia energética del proceso se consigue gracias a la imprescindible cooperación de los astrocitos, que suministran lactato glucolítico que las neuronas utilizan como combustible metabólico por el denominado *astrocyte-neuronal lactate shuttle* (ANLS). Sin embargo, las neuronas expresan un débil sistema antioxidante que les impide eliminar, por sí mismas, el exceso de los ROS producidos. Investigadores del Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG, USal-CSIC), del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), y de la Universidad de Extremadura, en Cáceres, descifran una cascada de señalización de tipo metabotrópico, iniciada por la activación de los receptores del neurotransmisor glutamato en los astrocitos. Dicha cascada implica a la fosfolipasa C (PLC) y a la proteína quinasa C- δ (PKC δ) que fosforila y estabiliza p35 manteniendo así activo el complejo p35/quinasa dependiente de ciclina-5 (p35/CDK5) que, a su vez, fosforila el factor de transcripción Nrf2 al menos en tres residuos (Thr-395, Ser-433 y Thr-439). Una vez fosforilado, Nrf2 se transloca al núcleo promoviendo la expresión de genes antioxidantes. Entre estos se encuentran los encargados de expresar los enzimas de la biosíntesis de glutatión (GSH). Así, los astrocitos exportan el GSH que las neuronas utilizan para eliminar los ROS producidos. Este proceso denominado *astrocyte-neuronal glutathione shuttle* (ANGS) contribuye decisivamente a la eficiencia de la neurotransmisión.

Jiménez-Blasco, D.; Santofimia-Castaño, P.; González, A.; Almeida, A. y Bolaños, J.P.: «ASTROCYTE NMDA RECEPTORS' ACTIVITY-SUSTAINS NEURONAL SURVIVAL THROUGH A CDK5-NRF2 PATHWAY», *Cell Death and Differentiation* 2015; 22 (11): 1877-89.

El receptor CB₁ en la protección neuronal cortical

El receptor CB₁ cannabinoide, la principal diana molecular de los endocannabinoides y los compuestos activos del cannabis, es uno de los receptores acoplados a proteínas G más abundantes en el cerebro. En concreto, la expresión del receptor CB₁ es muy elevada en el estriado dorsal de roedores (caudado y putamen en primates), especialmente en las terminales de las neuronas espinosas medianas, desde las cuales contribuye de manera importante al control de la actividad motora.

Investigadores de la Universidad Complutense de Madrid y el CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), en colaboración con las universidades de Tallinn (Estonia), Würzburg (Alemania) y Maguncia (Alemania), han demostrado que el receptor CB₁ protege a las neuronas espinosas medianas frente a estímulos excitotóxicos a través de la vía de supervivencia PI3K/Akt/mTORC1, la cual, a su vez, conduce a la expresión de la neurotrofina BDNF mediante la activación selectiva de su promotor IV; un efecto que está mediado por la acción conjunta de CREB y otros factores de transcripción. Para dilucidar la relevancia funcional de este eje CB₁/BDNF en un contexto de enfermedad neurodegenerativa los investigadores hicieron uso de ratones transgénicos que expresan un fragmento patogénico de la huntingtina humana mutada, animales en los que ya se sabía que tanto el receptor CB₁ como el BDNF están disminuidos. La sobreexpresión del receptor CB₁ en el estriado dorsal de estos animales condujo a la sobreexpresión de BDNF y al rescate de los déficits moleculares y neuropatológicos. En resumen, este estudio desvela un mecanismo de acción del receptor CB₁ cannabinoide en neuronas estriatales, apoya la relevancia neuroprotectora del eje CB₁/BDNF y podría contribuir al diseño de terapias basadas en cannabinoides.

Blázquez, C.; Chiarlone, A.; Bellocchio, L.; Resel, E.; Pruunsild, P.; García-Rincón, D.; Sendtner, M.; Timmusk, T.; Lutz, B.; Galve-Roperth, I. y Guzmán, M.: «THE CB1 CANNABINOID RECEPTOR SIGNALS STRIATAL NEUROPROTECTION VIA A PI3K/AKT/mTORC1/BDNF PATHWAY», *Cell Death and Differentiation* 2015; 22 (10): 1618-29.

Resuelto el enigma en las Prx1-cisteínas

Investigadores de las universidades de Córdoba (Depto. de Bioquímica y Biología Molecular e IMIBIC), de Jaén (Depto. de Biología Experimental) y de Liverpool, Reino Unido (CIMA) y del IBIS de Sevilla han demostrado una novedosa acción antioxidante del glutatión en la mitocondria como cofactor en el mecanismo catalítico de una peroxidasa a concentración >100 veces menor que la habitual y sin que su estado redox resulte modificado durante el proceso. El objetivo de la investigación ha sido dilucidar el papel del glutatión reducido (GSH) en la actividad de la peroxirredoxina mitocondrial (Prx1p) de *S. cerevisiae*. Se encontró que el GSH, a concentración equimolecular GSH-Prx1p, forma espontáneamente un disulfuro mixto con la cisteína peroxidática (Cys91) tras ser oxidada a sulfénico por el sustrato peróxido. El sistema tiorredoxina mitocondrial (NADPH/Trx3p/Trx2p) deshace este disulfuro, quedando la Cys91 reducida y lista para un nuevo ciclo catalítico. GSH no resulta oxidado en el proceso por lo que no actúa como un antioxidante *sensu stricto*. Además de su aportación al proceso catalítico, se demuestra que el GSH es un cofactor autónomo protector frente a la sobreoxidación de la Cys peroxidática y que una tiorredoxina, Trx3p, tiene actividad desglutatiónilante en contra del canon establecido.

Dada la ubicuidad del GSH, este mecanismo podría tener validez universal para otras Prx del tipo 1-Cys-Prx, existentes también en humanos (PRDX6), en el marco de la defensa antioxidante, pero también en el contexto de la regulación de la función proteica por modificación redox de cisteínas. La operatividad de este mecanismo puede tener repercusión en el contexto de enfermedades debidas a disfunción mitocondrial causada por una agresión oxidativa, desde el cáncer hasta enfermedades neurodegenerativas.

Pedrajas, J.R.; McDonagh, B.; Hernández-Torres, F.; Miranda-Vizuete, A.; González-Ojeda, R.; Martínez-Galisteo, E.; Padilla, C.A.; Bárcena, J.A.: «GLUTATHIONE IS THE RESOLVING THIOL FOR THIOREDOXIN PEROXIDASE ACTIVITY OF 1-CYS PEROXIREDOXIN WITHOUT BEING CONSUMED DURING THE CATALYTIC CYCLE», *Antioxidants & Redox Signaling* 2015 Aug 19. DOI: 10.1089/ars.2015.6366.