

## LAS CÉLULAS T ENVEJECIDAS O ESTRESADAS INDUCEN MUTIMORBILIDAD Y SENESCENCIA PREMATURA

Con la edad, se observa una disminución de la función mitocondrial en células y tejidos, incluidos los linfocitos T del sistema inmune. En un artículo publicado en *Science*, investigadores del i+12 y el CMBSO de la UAM-CSIC, liderados por María Mittelbrunn, en colaboración con otros centros nacionales, demuestran que un sistema inmune envejecido o estresado desencadena una tormenta de citoquinas que puede atacar a los tejidos y acelerar la aparición de enfermedades asociadas a la edad. Los investigadores utilizan ratones deficientes del factor de transcripción mitocondrial TFAM (*Tfam<sup>fl/fl</sup> Cd4<sup>Cre</sup>*), en los que disminuye el ADNmt en las células T, lo que reduce la expresión de proteínas de la cadena transportadora

de electrones, virando a un metabolismo glucolítico. Utilizando el virus Ectromelia, que causa la viruela en este roedor, observan que los ratones jóvenes *Tfam<sup>fl/fl</sup> Cd4<sup>Cre</sup>* mueren durante los primeros días tras la in-

miento. Esta tormenta de citoquinas provoca senescencia sistémica, reduciendo la relación NAD<sup>+</sup>/NADH en tejidos periféricos. Los ratones envejecen prematuramente y desarrollan enfermedades cardiovasculares, neuroinflamatorias, metabólicas o musculares. Para diseccionar el fenotipo multimorbilidad, utilizan dos estrategias diferentes, una inhibiendo TNF- $\alpha$  y otra previniendo la senescencia suplementando con ribósido de nicotinamida, un precursor del NAD<sup>+</sup>. Ambas estrategias retrasan la aparición de alguna de estas patologías, lo que destaca la importancia del control inmunometabólico y su potencial como objetivo terapéutico para retrasar el envejecimiento y sus enfermedades asociadas.



fección, al igual que los ratones WT muy viejos, mientras que los ratones WT jóvenes sobreviven. Además, las células T con disfunción mitocondrial inducen una acumulación de citocinas circulantes parecida a la inflamación crónica del envejeci-

Desdín-Micó G, Soto-Heredero G, Aranda JF, Oller J, Carrasco E, Gabandé-Rodríguez E, Blanco EM, Alfranca A, Cussó L, Desco M, Ibañez B, Gortazar AR, Fernández-Marcos P, Navarro MN, Hernaez B, Alcamí A, Baixauli F, Mittelbrunn M. T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence. *Science*. 2020 Jun 19;368(6497):1371-1376. doi: 10.1126/science.aax0860.

## CANNABIS, METABOLISMO ASTROCITARIO E INTERACCIÓN SOCIAL

Los astrocitos son clave en el control del metabolismo cerebral y la actividad neuronal, si bien las cascadas de señalización encargadas de la regulación de estos procesos y las consecuencias a nivel de comportamiento no se conocen con todo detalle. Las mitocondrias de los astrocitos modulan su eficacia energética y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) mediante el control de la cadena respiratoria mitocondrial. Así, la proporción de complejo I (CI) no ensamblado en supercomplejos es elevada en estas células, lo que les permite generar altas proporciones de ROS. Por otro lado, la activación de los receptores mitocondriales de cannabinoides (mtCB1) de células cerebrales inhibe la actividad del

complejo I a través de la inhibición de la proteína quinasa A, propiciando la desfosforilación de diversas subunidades del CI con consecuencias cognitivas. Estos antecedentes llevaron a los autores a investigar



el vínculo entre la activación de mtCB1 en astrocitos, la formación de ROS, el metabolismo cerebral y, eventualmente, las consecuencias conductuales. Así, en el trabajo publicado en *Nature*, coliderado por

J. P. Bolaños del IBFG -USAL/CSIC- y G. Marsicano (INSERM), con la colaboración con otros grupos a nivel nacional e internacional, los autores demuestran que la subunidad NDUFS4 del CI mitocondrial se desfosforila en los astrocitos de ratones tratados con Delta-9-tetrahidrocannabinol -THC- (principal componente psicoactivo de la planta *Cannabis sativa*). Ello conlleva la desestabilización del módulo N del CI y reduce la formación de ROS mitocondriales, inhibiendo HIF1 y reduciendo los niveles de lactato. El declive del suministro de lactato de los astrocitos a las neuronas causado por THC produce alteraciones bioenergéticas en las neuronas, afectando las interacciones sociales en ratones.

Jiménez-Blasco D, Busquets-García A, Hebert-Chatelain E, Serrat R, Vicente-Gutiérrez C, Ioannidou C, Gómez-Sotres P, López-Fabuel I, Resch-Beusher M, Resel E, Arnoui D, Saraswat D, Varilh M, Cannich A, Julio-Kalajzic F, Bonilla-Del Río I, Almeida A, Puente N, Achicallende S, López-Rodríguez ML, Jollé M, Déglon N, Pellerin L, Josephine Ch, Bonvento G, Panatier A, Lutz B, Piazza PV, Guzmán M, Bellocchio L, Bouzier-Sore AK, Grandes P, Bolaños JP, Marsicano G. 2020. Glucose metabolism links astroglial mitochondria to cannabinoid effects. *Nature*. doi: 10.1038/s41586-020-2470-y.