

LA COMUNICACIÓN ASTROCITOS-NEURONAS REGULA LA CONDUCTA

El grupo dirigido por Gertrudis Perea, del Instituto Cajal, estudia los mecanismos moleculares involucrados en la comunicación entre neuronas y astrocitos, las células gliales más abundantes del sistema nervioso. Los astrocitos desempeñan papeles relevantes en la transmisión y plasticidad sináptica a corto y largo plazo, mediante cambios estructurales y funcionales en las sinapsis circundantes y pueden detectar neurotransmisores como el GABA, liberados en las sinapsis, a través de receptores específicos. Su impacto está empezando a comprenderse gracias a artículos como este, publicado en *Nature Neuroscience*, donde analizan si los astrocitos participan activamente en el procesamiento de la información

que gobierna la conducta y la toma de decisiones. Para ello, generaron un ratón transgénico con delección de los receptores GABA_B en los astrocitos de la corteza prefrontal medial. Mediante técnicas de electrofisiología, de imagen de calcio

baja y en la activación de las neuronas corticales, lo que conduce a deficiencias en el comportamiento dirigido a objetivos. Sorprendentemente, la estimulación optogenética de los astrocitos con melanopsina restaura los déficits de memoria que también presentan estos ratones. Además, en ratones salvajes, esta estimulación mejora la velocidad de activación de las neuronas corticales y las oscilaciones gamma, así como la cognición. En conjunto, los datos amplían el conocimiento actual de la señalización de astrocitos GABAérgicos y sugieren que constituye una refinada unidad de comunicación en las redes corticales que subyacen a la codificación de información que regula la toma de decisiones. ■



intracelular (para monitorizar la actividad de astrocitos y neuronas), de optogenética (estimulación con luz) y farmacogenética (estimulación química) demuestran que estos ratones presentan alteraciones en las oscilaciones de frecuencia gamma

Mederos S, Sánchez-Puelles C, Esparza J, Valero M, Ponomarenko A, Perea G. GABAergic signaling to astrocytes in the prefrontal cortex sustains goal-directed behaviors *Nature Neurosc* (2021) 24: 82-92. DOI: 10.1038/s41593-020-00752-x

FAAH: NUEVA DIANA TERAPÉUTICA EN ESFINGOLIPIDOSIS

La dinámica de membranas es clave para la transmisión de información. El sistema endocannabinoide (eCB) consiste en una familia de moduladores lipídicos junto con sus receptores y enzimas metabólicas, que regula muchos aspectos del desarrollo y la función neuronal e influye en la comunicación sináptica. El equipo de investigación liderado por María Dolores Ledesma del CBMSO-UAM, en colaboración con investigadores de otros centros ha estudiado la deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD), una enfermedad de depósito lisosomal que conlleva acumulación de esfingomielina (SM), neurodegeneración, problemas cognitivos y psiquiátricos

y muerte prematura. Su hipótesis es que el aumento de la actividad del sistema eCB en el cerebro y los órganos periféricos podría tener un beneficio terapéutico en pacientes de ASMD. Demuestran la disminu-

El tratamiento con un inhibidor de la enzima amido hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), previene la acumulación de SM

nución del sistema eCB en neuronas de ratones ASM-KO y en un paciente de ASMD. El aumento de SM conduce a una menor expresión de CB1 (el principal receptor eCB) y su acúmulo en el lisosoma. El tratamiento oral de ratones ASM-KO con un inhibidor de la enzima amido hidrolasa de ácidos

grasos (FAAH), que degrada eCB, previene con seguridad y eficacia, la acumulación de SM, reduce la inflamación, la neurodegeneración y las alteraciones del comportamiento, además de aumentar la supervivencia. Finalmente, amplían el concepto a otra patología de almacenamiento de esfingolípidos, la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC). En un modelo de ratón y células derivadas de un paciente, demuestran la reducción del receptor CB1 y que la inhibición de FAAH restringe los niveles de SM y colesterol. Estos hallazgos revelan una interconexión entre la SM neuronal y el sistema eCB y ofrecen un nuevo tratamiento para ASMD y otras esfingolipidosis.. ■

Bartoll A, Toledano-Zaragoza A, Casas J, Guzmán M, Schuchman EH, Ledesma MD. Inhibition of fatty acid amide hydrolase prevents pathology in neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency by rescuing defective endocannabinoid signaling. *EMBO Mol Med* (2020) 12: e111776. DOI 10.15252/emmm.201911776