

## **MODULACIÓ DE LES XARXES PERINEURONALS MITJANÇANT L'EXERCICI FÍSIC DESPRÉS D'UNA LESIÓ MEDUL·LAR EN MODELS ANIMALS: PLASTICITAT VERSUS ESTABILITAT DELS CIRCUITS NEURALS**

### **Dra. Esther Udina Bonet**

Facultat de Medicina - Universitat Autònoma de Barcelona

### **Dr. Joost Verhaagen**

Netherlands Institute for Neuroscience - Royal Netherlands Academy of Sciences.

Països Baixos

### **Quin era l'objectiu del projecte?**

Les xarxes perineuronals són estructures que envolten els cossos de les motoneurons, entre altres neurones, que es troben a la medul·la espinal. Aquestes xarxes donen estabilitat a les connexions neuronals que reben les motoneurons i la seva degradació faria més plàstic el sistema. Si bé la plasticitat es pot considerar positiva en un context de lesió medul·lar, perquè permet fer noves connexions que compensin les pèrdues funcionals derivades de la lesió, un excés també pot provocar canvis mal adaptatius no desitjats (com espasticitat o dolor neuropàtic). El present projecte vol estudiar el paper de les xarxes perineuronals en l'estabilització dels circuits espinals, i les conseqüències de la seva alteració després de lesions, que pot contribuir a canvis mal adaptatius. La nostra hipòtesi de treball és que les xarxes perineuronals tenen un paper dual, per una banda, és important preservar-les per donar estabilitat als circuits i evitar la seva desorganització després de lesions espinals, però la seva estabilitat també limitarà la capacitat regenerativa dels axons espinals.

## Què ha descobert?

Hem descobert que, després d'una lesió medul·lar, les xarxes perineuronals que envolten les motoneurons per sota de la lesió redueixen gruix i, per tant, hi hauria una pèrdua d'estabilitat dels circuits espinals on aquestes neurones estan implicades. L'activitat física permetria mantenir el gruix d'aquestes xarxes i preservaria l'estabilitat dels circuits, limitant els canvis plàstics mal adaptatius que s'observen després d'una lesió (com la hiperexcitabilitat). La troballa és molt interessant perquè confirma les nostres observacions prèvies (en un altre model) que apuntaven que l'activitat física modulava de manera diferent les xarxes perineuronals espinals i les encefàliques. A l'encèfal, l'activitat redueix les xarxes perineuronals i, per tant, promou plasticitat. A la medul·la espinal, l'activitat incrementa aquestes xarxes i promou estabilitat.

També hem pogut demostrar la importància de les xarxes perineuronals en situacions fisiològiques. La seva alteració provoca que els animals tinguin alteracions motores, siguin hipoactius i que els circuits espinals mostrin una hiperexcitabilitat que recorda la que s'observa en animals lesionats. Confirma la importància de garantir una estabilitat als circuits espinals perquè facin la funció òptima i desvela que petites alteracions en aquestes xarxes, més permissives per facilitar connexions axonals, tenen importants conseqüències en la finesa de la funció motora. L'alteració d'aquestes xarxes, això sí, farà el sistema més plàstic i permetrà un increment de la seva capacitat regenerativa.

## Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

L'aplicació de l'enzim condroitinasa ABC s'ha fet servir molt en models experimentals per promoure la regeneració axonal després de lesions medul·lars, per la seva capacitat per degradar molècules inhibidores (els proteoglicans) presents a la zona de lesió (l'anomenada cicatriu glial) però que també són components fonamentals de les xarxes perineuronals. Si bé és cert que aquest enzim és molt efectiu promovent la regeneració, el seu efecte important sobre la regeneració ha emmascarat els potencials efectes negatius que podria tenir la degradació de les xarxes perineuronals en zones distals a la lesió (on ja no hi ha la cicatriu glial), i que serien importants per garantir l'estabilitat dels circuits espinals. Els nostres resultats permeten remarcar el paper de les xarxes perineuronals en l'estabilitat d'aquests circuits, i la importància de mantenir aquestes xarxes intactes i potenciar la seva preservació mitjançant activitat física. Creiem que els nostres resultats remarquen que és fonamental dissenyar estratègies terapèutiques combinades en l'abordatge de les lesions medul·lars. Aquestes

estratègies han d'aconseguir un equilibri entre estabilitat versus plasticitat neuronal i, per tant, cal promoure plasticitat de les vies lesionades o dels axons però a la vegada garantint l'estabilitat dels circuits espinals.