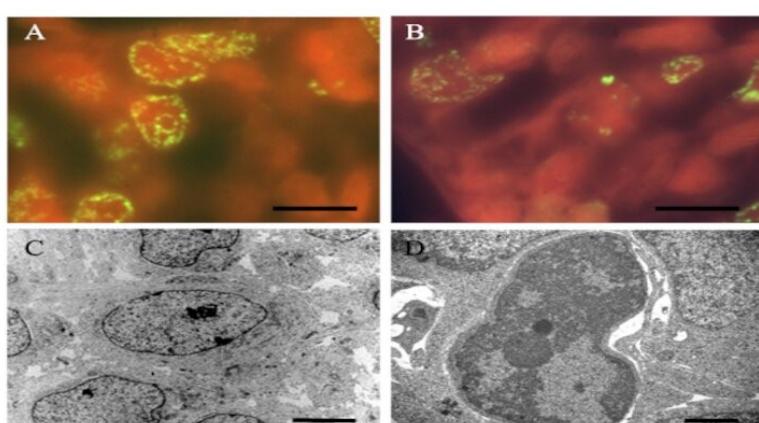


29/10/2020

# La administración de hidroxiurea produce apoptosis y autofagia en los neuroblastos de la capa granular externa del córtex cerebeloso



La capa granular externa del córtex cerebeloso es una estructura temporal responsable de la generación de las neuronas granulares. Esta matriz germinal presenta neuroblastos con una elevada capacidad proliferativa. El siguiente estudio analiza, en ratas, el impacto del fármaco hidroxiurea sobre los precursores neuronales de la mencionada capa. Nuestros resultados permiten conocer los cambios que se producen en la arquitectura cerebelosa, i las respuestas celulares producidas como consecuencia de la administración de agentes citoestáticos.

Figura 1. Observación microscópica de neuroblastos de la capa granular externa de ratas tratadas con solución salina (A y C) o hidroxiurea (C y D), y sacrificadas 8 horas después. En las imágenes A y B, la fluorescencia verde está relacionada con las células reactivas con bromodesoxiuridina y la fluorescencia roja se debe a la contratinación de yoduro de propidio. Micrografías electrónicas de neuroblastos de capa granular externa sanos (C) y apoptóticos (D). Barra de escala en A y B: 15  $\mu$ m. Barra

El estudio histológico del desarrollo del cerebelo muestra que las poblaciones neuronales que lo constituyen se generan, migran y finalmente se asientan en sus lugares de destino siguiendo

una marcada regularidad temporal y espacial. Estas peculiaridades hacen del cerebelo un modelo ideal para conocer cómo determinados tratamientos farmacológicos pueden alterar su normal desarrollo y por tanto la ordenación espacial de sus componentes celulares. Nuestro estudio ha tenido como objetivo analizar el efecto de un inhibidor de la enzima ribonucleótido reductasa, denominada hidroxiurea, sobre el desarrollo de la capa granular externa del córtex cerebeloso. Esta capa es la responsable de originar los granos del cerebelo. Más concretamente, ha determinado si este fármaco provoca apoptosis y autofagia en los neuroblastos de la mencionada capa. La hidroxiurea se utiliza para tratar los procesos tumorales y las enfermedades hemato-oncológicas. Está incluida al listado de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud.

Para hacer este estudio, ratas de 9 días de edad fueron inyectadas con una única dosis de solución salina fisiológica o 2mg/kg de hidroxiurea (intraperitoneal), y sacrificadas a intervalos regulares entre las 10 y las 60 horas. El uso de técnicas citoquímicas, immunohistoquímicas y de microscopía electrónica ha permitido demostrar que la administración de hidroxiurea produce la muerte por apoptosis de los neuroblastos de la capa granular externa. Es importante indicar que la apoptosis se inicia 10 horas después de la exposición a la hidroxiurea. El máximo número de neuroblastos apoptóticos se observó a las 30 h. En horas posteriores los valores disminuyeron. También se observó que la apoptosis fue seguida por la activación de autofagia. En este contexto, la presencia de células LC3B y p62/SQSTM1 positivas se observaron 20 horas después de la administración de hidroxiurea. Su valores aumentaron hasta las 40 horas. Despues quedaron estables.

Nuestros datos muestran que la administración de hidroxiurea provoca la muerte de neuroblastos mediante la apoptosis y a la vez desencadena la activación de procesos autofágicos. Todo esto provoca importantes alteraciones a la histoarquitectura perinatal del córtex cerebeloso. Estas afectaciones se mantienen hasta la edad adulta. El hecho que los dos tipos de muerte celular presenten un decalaje temporal, nos permite proponer que la autofagia actúa como un mecanismo protector de los neuroblastos frente a un fármaco (hidroxiurea) con capacidad para inducir muerte celular por apoptosis. Además, estos resultados proporcionan una vía para estudiar los mecanismos de quimioresistencia desencadenantes por células, con capacidad proliferativa, expuestas a fármacos antitumorales.

### **Joaquim Martí Clúa**

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Unidad de Citología e Histología

Departamento de Biología Celular, de Fisiología e Immunología

Facultad de Biociencias

Instituto de Neurociencias

[joaquim.marti.clua@uab.cat](mailto:joaquim.marti.clua@uab.cat)

### **Referencias**

Vanessa Molina, Lucía Rodríguez-Vázquez and Joaquin Martí. **Patterns of Apoptosis and Autophagy Activation After Hydroxyurea Exposure in the Rat Cerebellar External Granular Layer: an Immunoperoxidase and Ultrastructural Analysis. Neurotoxicity Research** (2020) 37:93-99. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00094-y>

[View low-bandwidth version](#)