

València, 24 de noviembre de 2023

## **Descubren el mecanismo que asegura la reserva de células madre para la generación neuronal en la edad adulta**

- **El Instituto de Biomedicina de Valencia (CSIC) comprueba que la autofagia, proceso que elimina componentes celulares dañados, controla que las células madre neurales entren en reposo**
- **Los resultados, publicados en ‘Nature Communications’, mejoran el conocimiento del neurodesarrollo y ayudan a diseñar estrategias para paliar los efectos negativos del envejecimiento a nivel cerebral**

El cerebro humano genera constantemente nuevas neuronas, incluso durante la etapa adulta. Para ello cuenta con reservas de células madre neurales, que se encuentran en reposo tras su proliferación durante la formación del cerebro. Ahora, un grupo de investigación del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha descubierto que la autofagia, un mecanismo de reciclaje celular, es la que permite a las células madre neurales entrar en reposo tras la primera semana de vida, pasando a formar parte de la reserva necesaria para la formación de neuronas en la edad adulta. Los resultados se publican en la revista *Nature Communications* y suponen un avance en la comprensión del desarrollo del cerebro, con un impacto en futuros tratamientos de enfermedades neurodegenerativas.

En tiempos de Santiago Ramón y Cajal, el Nobel español pionero en el estudio del cerebro, se pensaba que no existía generación neuronal en el cerebro adulto. Sin embargo, en los últimos 30 años se ha demostrado que, en ciertas regiones del cerebro como el hipocampo, existen reservas de células madre neurales capaces de producir nuevas neuronas a lo largo de toda la vida. En la etapa adulta, estas células madre se encuentran en un estado de reposo, como ‘dormidas’, pero pueden ser reclutadas (despertadas) para la formación de neuronas totalmente funcionales.

Las células madre neurales en el cerebro de los mamíferos adultos derivan de precursores en división activa, que abandonan su estado altamente proliferativo para formar los reservorios latentes durante el desarrollo. “Hasta ahora se desconocía cómo se establecen estos reservorios. En este trabajo desvelamos por primera vez un mecanismo intrínseco de las propias células madre neurales necesario para pasar, de forma masiva, desde el estado proliferativo al estado de reposo característico del adulto”, asegura **Helena Mira Aparicio**, científica del CSIC en el IBV que lidera el estudio.

Su equipo de Células Madre y Envejecimiento en el IBV ya había identificado las señales externas que controlan el equilibrio entre reposo y actividad de las células madre en la etapa adulta. “Ahora mostramos que la primera entrada de las células madre al estado de reposo durante la fase posnatal temprana está regulada por un proceso celular diferente, denominado autofagia”, revela Mira. “La autofagia es un mecanismo de reciclaje implicado en eliminar componentes dañados, como por ejemplo agregados de proteínas, para salvaguardar la integridad celular. Si este proceso falla, las células madre son incapaces de entrar en reposo”, puntualiza la científica castellanense.

El estudio se realizó empleando animales transgénicos con células madre deficientes en *Atg7*, un gen clave para la autofagia. También han empleado cultivos de células madre aisladas del hipocampo de ratones y manipuladas con pequeñas moléculas que activan o inhiben la autofagia. “Cuando las células madre entran en reposo se acumulan agregados de proteínas y hay un aumento en la maquinaria autofágica para reciclar estos agregados. Si se interfiere en este proceso, las células continúan dividiéndose”, describe la investigadora del CSIC. “Una vez adquieren el estado de reposo, necesitan que funcione la autofagia correctamente para mantenerse inactivas y no agotarse precozmente. Por tanto, la autofagia controla la conversión de las células precursoras del neurodesarrollo en células madre características del adulto”, finaliza Mira.

### Aprender a despertar a las células madre

Además de ahondar en el conocimiento básico sobre el neurodesarrollo, “la identificación de la autofagia como mecanismo capaz de controlar la entrada y salida del estado de reposo de las células madre neurales puede tener implicaciones en envejecimiento”, explica la investigadora del CSIC. Una de las líneas de estudio de su grupo en el Instituto de Biomedicina de Valencia explora cómo reclutar las células madre del cerebro envejecido para producir nuevas neuronas, y mejorar así la plasticidad estructural y funcionalidad del cerebro.

“Durante el envejecimiento, y en enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad como el alzhéimer, hay una menor producción de neuronas granulares hipocampales. Sabemos que esto se debe a que las células madre neurales disminuyen en número y además están cada vez más profundamente ‘dormidas’. Hemos visto en los modelos celulares con los que trabajamos que la modulación farmacológica y genética de la autofagia es suficiente para ‘despertar’ a las células madre, un resultado alentador”, describe Mira.

Así, “la activación de las reservas de células madre endógenas para favorecer la producción controlada de nuevas neuronas y su integración en los circuitos neurales puede ser una vía de intervención para paliar algunos efectos asociados al envejecimiento cerebral tanto sano como patológico”, avanza la investigadora del CSIC.

**Referencia:**

Isabel Calatayud-Baselga, Lucía Casares-Crespo, Carmina Franch-Ibáñez, José Guijarro-Nuez, Pascual Sanz & Helena Mira. ***Autophagy drives the conversion of developmental neural stem cells to the adult quiescent state.*** *Nature Communications*. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43222-1>

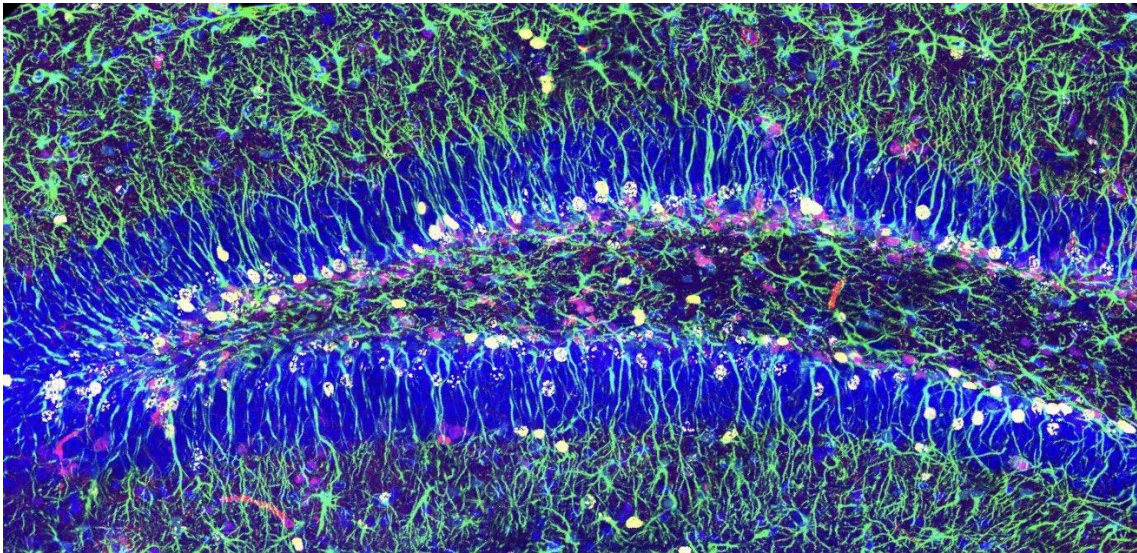


Imagen de microscopía confocal mostrando las células madre neurales del hipocampo (en verde), en el momento en el que se establecen los reservorios durante el desarrollo posnatal. Las células madre activas se distinguen por su núcleo en amarillo, mientras que las que están entrando en reposo muestran su núcleo en rojo. Créditos: Imagen tomada en el IBV-CSIC por Carmina Franch Ibáñez, coautora del trabajo.