

València, 24 de novembre de 2023

Descobreixen el mecanisme que assegura la reserva de cèl·lules mare per a la generació neuronal en l'edat adulta

- **L'Institut de Biomedicina de València (CSIC) comprova que l'autofàgia, procés que elimina components cel·lulars danyats, controla que les cèl·lules mare neurals entren en repòs**
- **Els resultats, publicats en 'Nature Communications', milloren el coneixement del neurodesenvolupament i ajuden a dissenyar estratègies per a pal·liar els efectes negatius de l'envelliment a nivell cerebral**

El cervell humà genera constantment noves neurones, fins i tot durant l'etapa adulta. Per a això compta amb reserves de cèl·lules mare neurals, que es troben en repòs després de la seua proliferació durant la formació del cervell. Ara, un grup d'investigació de l'Institut de Biomedicina de València (IBV) del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), ha descobert que l'autofàgia, un mecanisme de reciclatge cel·lular, és la que permet a les cèl·lules mare neurals entrar en repòs després de la primera setmana de vida, passant a formar part de la reserva necessària per a la formació de neurones en l'edat adulta. Els resultats es publiquen en la revista *Nature Communications* i suposen un avanç en la comprensió del desenvolupament del cervell, amb un impacte en futurs tractaments de malalties neurodegeneratives.

En temps de Santiago Ramón y Cajal, el Nobel espanyol pioner en l'estudi del cervell, es pensava que no existia generació neuronal en el cervell adult. No obstant això, en els últims 30 anys s'ha demostrat que, en unes certes regions del cervell com l'hipocamp, existeixen reserves de cèl·lules mare neurals capaces de produir noves neurones al llarg de tota la vida. En l'etapa adulta, aquestes cèl·lules mare es troben en un estat de repòs, com a 'adormides', però poden ser reclutades (despertades) per a la formació de neurones totalment funcionals.

Les cèl·lules mare neurals en el cervell dels mamífers adults deriven de precursors en divisió activa, que abandonen el seu estat altament proliferatiu per a formar els reservoris latents durant el desenvolupament. "Fins ara es desconeixia com s'estableixen aquests reservoris. En aquest treball revelem per primera vegada un mecanisme intrínsec de les pròpies cèl·lules mare neurals necessari per a passar, de manera massiva, des de l'estat proliferatiu a l'estat de repòs característic de l'adult", assegura **Helena Mira Aparicio**, científica del CSIC a l'IBV que lidera l'estudi.

El seu equip de Cèl·lules Mare i Envelliment a l'IBV ja havia identificat els senyals externs que controlen l'equilibri entre repòs i activitat de les cèl·lules mare en l'etapa adulta. “Ara vam mostrar que la primera entrada de les cèl·lules mare a l'estat de repòs durant la fase postnatal primerenca està regulada per un procés cel·lular diferent, denominat autofàgia”, revela Mira. “L'autofàgia és un mecanisme de reciclatge implicat a eliminar components danyats, com per exemple agregats de proteïnes, per a salvaguardar la integritat cel·lular. Si aquest procés falla, les cèl·lules mare són incapaces d'entrar en repòs”, puntualitza la científica castellonenca.

L'estudi es va realitzar emprant animals transgènics amb cèl·lules mare deficientes en Atg7, un gen clau per a l'autofàgia. També han emprat cultius de cèl·lules mare aïllades de l'hipocamp de ratolins i manipulades amb xicotetes molècules que activen o inhibeixen l'autofàgia. “Quan les cèl·lules mare entren en repòs s'acumulen agregats de proteïnes i hi ha un augment en la maquinària autofàgica per a reciclar aquests agregats. Si s'interfereix en aquest procés, les cèl·lules continuen dividint-se”, descriu la investigadora del CSIC. “Una vegada adquireixen l'estat de repòs, necessiten que funcione l'autofàgia correctament per a mantindre's inactives i no esgotar-se precoçment. Per tant, l'autofàgia controla la conversió de les cèl·lules precursors del neurodesenvolupament en cèl·lules mare característiques de l'adult”, finalitza Mira.

Aprendre a despertar a les cèl·lules mare

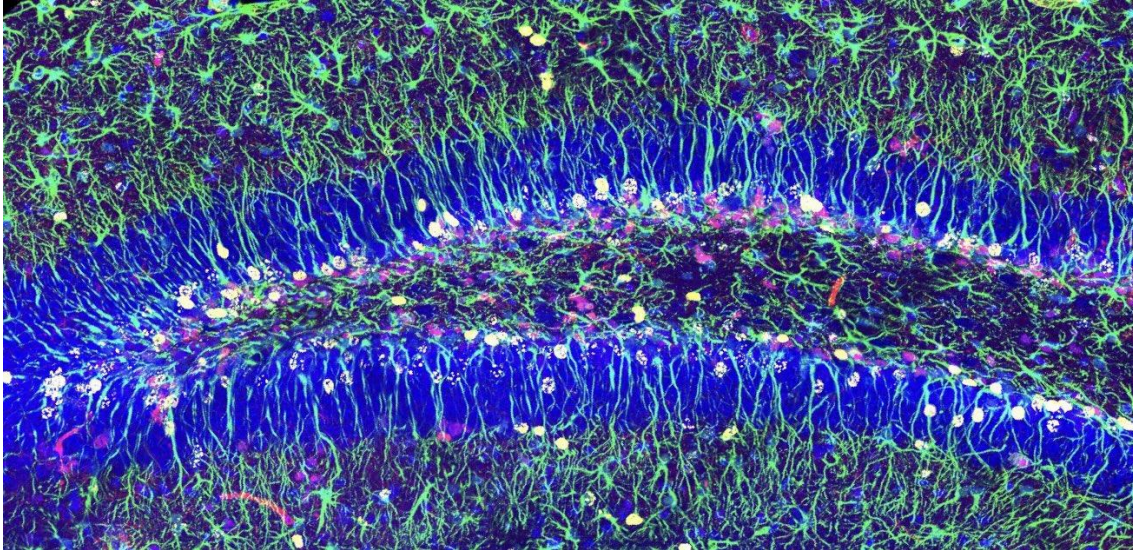
Además d'aprofundir en el coneixement bàsic sobre el neurodesenvolupament, “la identificació de l'autofàgia com a mecanisme capaç de controlar l'entrada i eixida de l'estat de repòs de les cèl·lules mare neurals pot tindre implicacions en envelliment”, explica la investigadora del CSIC. Una de les línies d'estudi del seu grup a l'Institut de Biomedicina de València explora com reclutar les cèl·lules mare del cervell envellit per a produir noves neurones, i millorar així la plasticitat estructural i funcionalitat del cervell.

“Durant l'envelliment, i en malalties neurodegeneratives associades a l'edat com l'alzhéimer, hi ha una menor producció de neurones granulars hipocampals. Sabem que això es deu al fet que les cèl·lules mare neurals disminueixen en número i a més estan cada vegada més profundament ‘adormides’. Hem vist en els models cel·lulars amb els quals treballem que la modulació farmacològica i genètica de l'autofàgia és suficient per a ‘despertar’ a les cèl·lules mare, un resultat encoratjador”, descriu Mira.

Així, “l'activació de les reserves de cèl·lules mare endògenes per a afavorir la producció controlada de noves neurones i la seua integració en els circuits neurals pot ser una via d'intervenció per a pal·liar alguns efectes associats a l'envelliment cerebral tant sa com patològic”, avança la investigadora del CSIC.

Referència:

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>



Imatge de microscòpia confocal mostrant les cèl·lules mare neurals de l'hipocamp (en verd), en el moment en el qual s'estableixen els reservoris durant el desenvolupament postnatal. Les cèl·lules mare actives es distingeixen pel seu nucli en groc, mentre que les que estan entrant en repòs mostren el seu nucli en roig. Crèdits: Imatge presa a l'IBV-CSIC per Carmina Franch Ibáñez, coautora del treball.