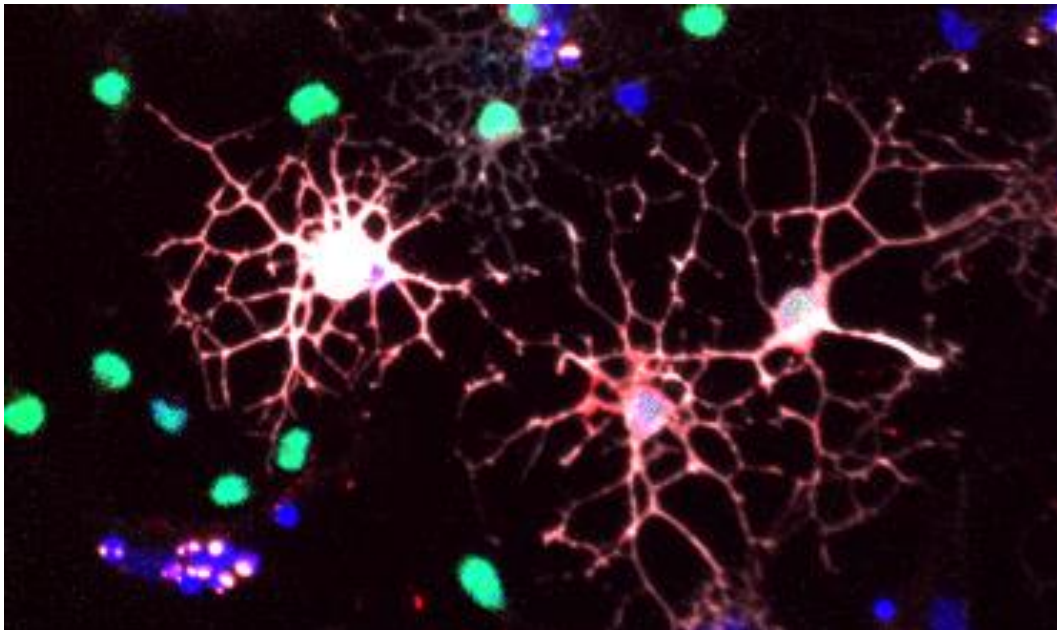


València, 11 de març de 2024

Les cèl·lules reguladores del sistema immune augmenten amb l'edat, però redueixen la seua contribució a la regeneració de mielina

- **L'Institut de Neurociències (CSIC-UMH) investiga mecanismes que ajuden a recuperar aquesta substància protectora del sistema nerviós en un estudi publicat en 'Nature Communications'**
- **La pèrdua de mielina a causa de l'edat o per malalties neurodegeneratives té profundes conseqüències per a les funcions neurològiques**



OPCs exposats a limfòcits T reguladors joves. OPCs (verd) i proteïnes de mielina expressades pels OPCs que s'han convertit en oligodendrocits (roig i blanc). Crèdits: IN (CSIC-UMH).

Un grup d'investigadors de l'Institut de Neurociències (IN), centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i la Universitat Miguel Hernández (UMH) d'Elx, ha comprovat que els limfòcits T reguladors, les cèl·lules que regulen el sistema immune, perden la capacitat de potenciar la recuperació mielina malgrat augmentar el seu nombre amb l'envelliment. L'estudi, que es publica hui en *Nature Communications*, ha identificat dues noves molècules involucrades en aquest procés, que, en un futur,

podrien utilitzar-se com a dianes terapèutiques per a augmentar la regeneració de la mielina en pacients amb esclerosi múltiple d'edat avançada.

La mielina és una substància protectora present en el sistema nerviós que embolica les fibres nervioses, la qual cosa permet que la comunicació entre neurones es produïska de manera ràpida i adequada. “És equivalent al plàstic que recobreix el coure en un cable”, explica **Alerie Guzmán de la Fuente**, investigadora Miguel Servet de l'Institut d'Investigació Sanitària i Biomèdica d'Alacant (ISABIAL) i de l'Institut de Neurociències que colidera l'estudi. Assenyala que la pèrdua de mielina a causa de la vellesa o de malalties neurodegeneratives, com l'esclerosi múltiple, té profundes conseqüències per a les funcions neurològiques.

En aquest treball, coliderat per **Denise Fitzgerald** de la Queen's University a Belfast (Regne Unit), les investigadores han posat el focus en com l'envelliment, un factor de risc clau que limita la regeneració de mielina, afecta al funcionament dels limfòcits T reguladors en el cervell i la medul·la espinal. Aquestes cèl·lules s'encarreguen de regular el sistema immune i tenen funcions regeneratives en diversos contextos, entre ells en el procés de recuperació de la mielina.

Per a dur a terme aquest estudi van utilitzar un model animal de ratolins entre 19 i 23 mesos d'edat, que es correspon a una edat aproximada de 65 a 70 anys en humans. Van detectar que amb l'envelliment augmenta la presència de limfòcits T reguladors, però aquests havien perdut la seua capacitat per a promoure cèl·lules mare progenitores de oligodendrocits (OPCs, per les seues sigles en anglés) que reemplacen la mielina perduda.

Reversible en un entorn jove

Els investigadors van voler confirmar si aquesta pèrdua en la funció de les cèl·lules T reguladores era totalment irreversible. Per a això, van dur a terme diversos experiments en ratolins joves, als quals van substituir les seues cèl·lules pels limfòcits T reguladors vells. Van comprovar que, en un animal jove, tant les cèl·lules joves com les cèl·lules velles tenen la mateixa capacitat de potenciar la regeneració de la mielina.

Els resultats d'aquests experiments, en els quals també han participat els investigadors de l'Institut de Neurociències i d'ISABIAL **Francisco Javier Rodríguez Baena** i **Sonia Cabeza Fernández**, juntament amb un equip de la Universitat de Cambridge i d'Alts Laboratories (Regne Unit), a més de la Universitat de Syddansk (Dinamarca), són molt positius, perquè suggereixen que la pèrdua d'aquesta funció pot ser reversible.

Noves vies d'estudi

“Els limfòcits T reguladors són molt complexos, perquè modulen les funcions del sistema immune i no és factible eliminar-los en pacients per a canviar-los per cèl·lules joves”, apunta Alerie Guzmán de la Fuente. Això va portar a l'equip a estudiar en profunditat quina era el que canviava en el funcionament dels limfòcits T reguladors envellits.

“L'objectiu era identificar alguns dels mecanismes implicats en la fallada per l'edat per a poder modular-los d'una forma més específica”, apunta la investigadora.

A través d'una sèrie de tècniques com l'anàlisi de transcriptòmica, les investigadores han detectat dues noves molècules involucrades en aquest procés. Es tracta de la proteïna Integrin alpha 2 (ITGA2) i de la molècula d'adhesió al melanoma (MCAM). Van comprovar que totes dues molècules no sols disminueixen amb l'envelliment en els limfòcits T reguladors, sinó que a més estan involucrades en la relació entre aquests limfòcits i les cèl·lules mare que regeneren la mielina, els OPCs.

Aquesta troballa obri noves vies d'investigació per a determinar si les molècules ITGA2 i MCAM tenen potencial com a dianes terapèutiques. Seran necessaris nous estudis per a determinar si la manipulació d'aquestes proteïnes pot augmentar la regeneració de la mielina en pacients d'esclerosi múltiple d'edat més avançada.

Aquest treball ha sigut possible gràcies al finançament de la fundació Wellcome (Regne Unit); el Consell d'Investigació en Biotecnologia i Ciències Biològiques (BBSRC) de l'organisme públic d'Investigació i Innovació del Regne Unit (UKRI); la Fundació Leverhulme (Regne Unit); el Departament d'Economia d'Irlanda del Nord; el Comité Europeu per al Tractament i la Investigació en Esclerosi Múltiple (ECTRIMS); el programa de beques Miguel Servet de l'Institut de Salut Carles III; el Pla Estatal de Generació de Coneixement 2021 de l'Agència Estatal d'Investigació del Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats; i la Generalitat Valenciana.

Referència:

Guzmán de la Fuente, A., Dittmer, M., Heesbeen, E., de la Vega Gallardo, N., White, J., Young, A., McColgan, T., Dashwood, A., Mayne, K., Cabeza-Fernández, S., Falconer, J., Rodríguez-Baena, F.J., McMurrin, C.E., Innayatullah, M., Rawji, K.S., Franklin R.J.M., Dooley, J., Liston, A., Ingram, R., Tiwari, V.K., Penalva R., Dombrowski, Y. and Fitzgerald, D.C. (2024). ***Ageing impairs the regenerative capacity of regulatory T cells in central nervous system remyelination***. *Nature Communications*. DOI: [10.1038/s41467-024-45742-w](https://doi.org/10.1038/s41467-024-45742-w)

Vídeo de la notícia: [Enllaç](#).



Els investigadors Francisco Javier Rodríguez Baena, Alerie Guzmán de la Fuente i Sonia Cabeza Fernández. Crèdits: IN (CSIC-UMH).