

València, 16 de julio de 2024

Los estímulos ambientales físicos y cognitivos logran un rejuvenecimiento molecular del cerebro

- Un estudio liderado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas donde participa el Instituto de Neurociencias describe en ratones el primer atlas molecular del hipocampo durante el envejecimiento
- Los resultados podrían proporcionar un fundamento molecular para explicar los beneficios de mantenerse activos durante la vejez y ayudar a diseñar políticas de envejecimiento saludable



La estimulación ambiental rejuveneció parcialmente los patrones moleculares del hipocampo. Créditos: Freepik

Personal investigador de varios centros del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha estudiado el efecto de la estimulación física y cognitiva en las alteraciones moleculares que ocurren durante el envejecimiento. Los resultados han permitido generar una amplia colección de datos que describe los cambios moleculares que acontecen en el hipocampo durante el envejecimiento y durante su estimulación

cognitiva y física. Este estudio, publicado en la revista *Nature Communications*, se ha llevado a cabo en el Centro de Investigación en Nanomateriales y Nanotecnología (CINN), centro mixto del CSIC, el Gobierno del Principado de Asturias y la Universidad de Oviedo, con la participación del Instituto Cajal (IC-CSIC) y del Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche.

En el estudio liderado por el CSIC, dependiente del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU), se ha empleado un modelo experimental conocido como “enriquecimiento ambiental”, en el que se emplean ratones que conviven durante meses en un espacio con gran diversidad de objetos, como juguetes, rampas o túneles. Este ambiente genera una estimulación importante de su actividad cognitiva, física y social, lo que se asemeja a una intervención de estilo de vida que pudiera lograrse con otras actividades en humanos.

Los investigadores analizaron las distintas capas moleculares del hipocampo, una región cerebral de especial importancia en el proceso de creación de neuronas o neurogénesis de ratones jóvenes (2 meses de edad) y ancianos (18 meses de edad) sometidos a este enriquecimiento ambiental. Detectaron que una parte notable de los cambios asociados al envejecimiento podían revertirse mediante esta estimulación, que consiste en una intervención en el estilo de vida. “Los resultados de este trabajo revelan cómo los cambios en nuestro estilo de vida pueden tener un impacto molecular y epigenético en el organismo y ser utilizados en intervenciones de envejecimiento saludable”, apunta **Mario Fernández Fraga**, coordinador del Laboratorio de Epigenética del Cáncer y Nanomedicina del CINN y colíder del estudio.

Enriquecimiento ambiental

Al realizar el paradigma de enriquecimiento ambiental y caracterizar la conducta de los ratones, los científicos observaron toda una serie de marcadores, vías de señalización y mecanismos que se correlacionaban con rejuvenecimiento de los ratones. Para estudiar qué estaba sucediendo en los distintos tipos celulares se llevó a cabo un análisis de célula única (*single-cell sequencing*) en el Instituto de Neurociencias de Alicante. “Una parte de los cambios revertidos parecen afectar a las células gliales, que dan soporte a las neuronas en nuestro cerebro, sugiriendo que estas poblaciones celulares pueden ser una diana estratégica en el estudio y tratamiento del deterioro asociado al envejecimiento”, explica el investigador del CINN **Raúl Fernández Pérez**, primer autor del trabajo.

Además, los investigadores observaron cambios muy marcados en los oligodendrocitos y las células madre precursoras de los oligodendrocitos (OPCs). Estas células se encargan de generar la mielina, una sustancia protectora que envuelve las fibras nerviosas y permite que la comunicación entre neuronas se produzca de manera rápida y adecuada. “Estos cambios indican una mejor mielinización del cerebro tras el enriquecimiento ambiental, algo muy interesante que merece una mayor investigación”, destaca **Jose Vicente Sánchez Mut**, que lidera el laboratorio Epi-Genómica Funcional del Envejecimiento y la Enfermedad de Alzheimer del IN y participa en el trabajo.

Otro aspecto muy relevante de este estudio es que la caracterización precisa de estas alteraciones moleculares será muy valiosa para futuros trabajos: “Hemos generado una colección masiva de datos moleculares (genes, proteínas, etc.) que será de gran utilidad a la comunidad científica, ya que describe en profundidad los cambios moleculares que acontecen en el hipocampo durante el envejecimiento y también durante su estimulación cognitiva y física”, resalta el investigador del CINN **Agustín Fernández Fernández**, que ha coliderado el trabajo.

En esta línea, Jose Vicente Sánchez Mut hace hincapié en la importancia de este recurso: “Este trabajo se constituye como una fuente de datos que será de gran utilidad para otros investigadores del campo que estén interesados en analizarlos en profundidad. En nuestro laboratorio del Instituto de Neurociencias los estamos utilizando para desarrollar otros estudios”, apunta el investigador.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de la Asociación Española Contra el Cáncer, el Gobierno de Asturias, el Instituto de Salud Carlos III, el Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), la Fundación General CSIC, el Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), la Asociación Galván, la empresa ELITE SPORTS 2015, los fondos NextGenerationEU de la Comisión Europea a través de la plataforma PTI Salud Global del CSIC, el Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, la Plataforma PTI+ NEURO-AGNING+, el Programa Severo Ochoa, el Ministerio de Universidades y el Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias.

Referencia:

Pérez RF, Tezanos P, Peñarroya A, González-Ramón A, Urduguio RG, Gancedo-Verdejo J, Tejedor JR, Santamarina-Ojeda P, Alba-Linares JJ, Sainz-Ledo L, Roberti A, López V, Mangas C, Moro M, Cintado E, Muela P, Rodríguez-Santamaría M, Ortea I, Iglesias-Rey R, Castilla-Silgado J, Tomás-Zapico C, Iglesias-Gutiérrez E, Sanchez-Mut JV, Trejo JL, Fernández AF, Fraga MF. ***A multiomic atlas of the aging hippocampus reveals molecular changes in response to environmental enrichment.*** *Nature Communications*. DOI: 10.1038/s41467-024-49608-z