

Rejuvenecen neuronas del cerebro con reprogramación celular para aumentar su número y plasticidad

Un estudio en ratones muestra que es posible revertir los efectos del envejecimiento en las neuronas mediante reprogramación celular, aumentando su número y capacidad de conexión, lo que podría abrir nuevas vías para tratar enfermedades neurodegenerativas.

SINC

25/10/2024 10:27 CEST



De izquierda a derecha, los investigadores Albert Giralt, Sofia Zaballa y Daniel del Toro. / UB

Una investigación liderada por la Universidad de Barcelona (UB) describe cómo las neuronas del cerebro en ratones pueden rejuvenecerse mediante un ciclo de **reprogramación celular controlado** que ayuda a recuperar algunas propiedades y funciones neurológicas alteradas. El trabajo podría abrir nuevas perspectivas para estudiar enfermedades neurodegenerativas en pacientes. Con un enfoque innovador, aborda el proceso del rejuvenecimiento celular en neuronas y hace hincapié en el rol de lo que se conocen como *factores de*

Yamanaka, unas proteínas clave para revertir el envejecimiento poco estudiadas hasta ahora en el sistema nervioso.

El estudio, publicado en la revista *Cell Stem Cell*, la dirigen los expertos Daniel del Toro y Albert Giralt, de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, el Instituto de Neurociencias (UBneuro) y el Centro para la Producción y Validación de Terapias Avanzadas (CREATIO) de la UB, el IDIBAPS y el Área de Enfermedades Neurodegenerativas del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERNED), y Rüdiger Klein, del Instituto Max Planck de Inteligencia Biológica (Alemania). En el trabajo, que tiene como primera coautora a Sofía Zaballa (UB-IDIBAPS-CIBERNED), también ha tenido una participación destacada el experto Manuel Serrano, del IRB Barcelona.

Neuronas rejuvenecidas en el córtex

En 2012, el científico japonés **Shinya Yamanaka** y el británico **John Gurdon** recibían el Premio Nobel de Medicina por las investigaciones para reprogramar células diferenciadas y devolverlas a un estado propio de las células pluripotentes. Los conocidos como *factores de Yamanaka* —en concreto, Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc— son factores de transcripción presentes en toda la literatura científica sobre reprogramación celular.

Los estudios se habían centrado hasta ahora en rejuvenecimiento y regeneración de tejidos periféricos (piel, músculo, hígado y corazón), el nuevo trabajo profundiza en los efectos que podrían provocar en el sistema nervioso central

En concreto, el equipo ha estudiado los efectos de la expresión controlada de los factores de Yamanaka en el cerebro de los ratones en **ciclos de reprogramación celular** a lo largo de distintas fases del desarrollo neuronal.

Daniel del Toro, investigador principal del programa Ramón y Cajal en el Departamento de Biomedicina de la UB, subraya que, "cuando los factores de Yamanaka se introducen durante la fase de desarrollo, se generan más neuronas y el cerebro es más voluminoso (puede llegar a hacer el doble). Esto se traduce en una mejor actividad motora y social en las etapas adultas".

Según el experto estos resultados se explican porque el equipo hizo que todas las células del cerebro pudieran expresar estos factores, lo que incluye también a las células madre. "Fue muy sorprendente descubrir que, si controlamos de forma muy precisa la expresión de estos factores, también somos capaces de controlar el proceso de proliferación celular y obtener cerebros con una corteza cerebral mayor y sin perder la estructura y unas funciones correctas", añade.

Destaca que también les sorprendió "comprobar que, en cuanto al comportamiento, no existían consecuencias conductuales negativas, y los ratones incluso mejoraban en comportamientos motores y de interacción social".

La expresión de los factores de Yamanaka en neuronas adultas provoca que estas células se rejuvenezcan y muestren protección frente a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer

Por su parte, el profesor **Albert Giralt** especificó que, en el caso de los ratones adultos, "la expresión de los factores de Yamanaka en neuronas adultas provoca que estas células se rejuvenezcan y muestren protección frente a enfermedades neurodegenerativas como el **Alzheimer**".

Según Giralt, en este caso, lo que hicieron fue "inducir la expresión de los factores de Yamanaka únicamente en neuronas maduras. Como estas células no se dividen, no se incrementa su número, pero identificamos muchos marcadores que indican un proceso de rejuvenecimiento

neuronal. En estas neuronas rejuvenecidas, detectamos que aumenta el número de **conexiones sinápticas**, el metabolismo alterado se estabiliza y el perfil epigenético de la célula también se normaliza. Todo este conjunto de cambios tiene un efecto muy positivo en su funcionalidad como neuronas", apunta.

Enfermedades neurodegenerativas

Entender el proceso de envejecimiento a escala celular abre nuevos horizontes en la lucha frente a enfermedades a través de la reprogramación celular. Ahora bien, este proceso comporta también el riesgo de generar el crecimiento de poblaciones aberrantes de las células, es decir, tumores.

Los expertos detallan que en el estudio, y mediante un control preciso en poblaciones neurales específicas, han conseguido que los factores no solo sean seguros, sino que mejoren la plasticidad sináptica neuronal al tiempo que las funciones cognitivas de orden superior, como por ejemplo la capacidad de socializar y formar nuevas memoria.

Asimismo, remarcan que, "como también se han identificado los efectos positivos cuando los factores se expresan en estadios muy tempranos del desarrollo del cerebro, consideramos que sería interesante explorar sus consecuencias en los **trastornos del neurodesarrollo**.

Ahora bien, ¿cómo actúan estos factores sobre el sistema nervioso? Todo indica que los factores de Yamanaka actúan sobre al menos tres escalas moleculares. En primer lugar, tienen efectos epigenéticos y esto influiría en la transcripción génica (proceso de metilación del ADN, histonas, etc.). También comprometería las rutas metabólicas y la función mitocondrial (producción y regulación de la energía celular). Por último, podrían causar impacto en muchos genes y vías de señalización involucradas en la plasticidad sináptica, según el estudio

Referencia:

Shen, Yi-Ru; Zaballa, Sofia, *et al.* "Expansion of the neocortex and protection from neurodegeneration by *in vivo* transient reprogramming". *Cell Stem Cell* (2024)

Derechos: **Creative Commons.**

TAGS

NEURONAS | CEREBRO | ENVEJECIMIENTO |
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)