

Defectos en la capacidad de migración de las nuevas neuronas podrían causar la pérdida de olfato y otros defectos cognitivos en el Alzheimer

- **Un equipo del CIBERFES y de la Universidad de Valencia demuestra en ratones con Alzheimer que las células progenitoras de las neuronas entran en un estado de senescencia que altera su capacidad para migrar y se acumulan en uno de los nichos neurogénicos del cerebro**
- **Estos resultados pueden contribuir a un nuevo abordaje del Alzheimer basado en compuestos para tratar la senescencia celular o factores pro-neurogénicos**

Valencia, 2 de febrero de 2022.- En la enfermedad de Alzheimer, las células precursoras de nuevas neuronas presentan una alteración de su ciclo celular y un estado de senescencia que afecta a su capacidad para migrar, lo que podría explicar la pérdida de olfato y otros defectos cognitivos asociados a esta patología. Esta es la principal conclusión de un estudio liderado por el CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) y la Universidad de Valencia (UV) que acaba de publicar la revista *Molecular Neurobiology*.

En el cerebro existe dos zonas donde tienen lugar los procesos de diferenciación y formación de nuevas neuronas a lo largo de toda la vida. El principal de estos nichos neurogénicos es la zona subventricular en el cerebro anterior, donde se desarrollan complejas interacciones que inducen a las células madre neurales y los progenitores neurales a proliferar, diferenciarse y moverse a la posición adecuada, en un proceso conocido como migración neuronal. En la enfermedad de Alzheimer, el proceso de formación de nuevas neuronas está alterado, produciéndose una disminución de la proliferación y la neurogénesis, que puede promover defectos cognitivos.

En este nuevo estudio, el equipo investigador se centró en estudiar la capacidad de las células del nicho neurogénico subventricular en ratones con enfermedad de Alzheimer, para comprender el papel de algunas proteínas implicadas en esta patología y en el proceso de migración neural. *“Hemos podido comprobar que esta capacidad de generar nuevas neuronas se ve muy dañada, siendo un fenómeno que se produce antes de las lesiones típicas de la enfermedad”*, explica Ana Lloret, investigadora del CIBERFES y la UV y una de las coordinadoras del estudio.

En concreto, en este trabajo se pudo observar que los ratones con Alzheimer presentan un déficit en la migración celular desde este nicho neural subventricular a su posición adecuada, debido a un estado de senescencia de estas nuevas neuronas.

La senescencia celular es un proceso que se inicia como respuesta al estrés y daño ocurrido en una célula y que provoca que ésta presente defectos en su capacidad de

proliferación. Estas células senescentes o envejecidas detienen su ciclo celular aunque no mueren, y se mantienen activas liberando sustancias dañinas a su entorno. Así, se van acumulando en tejidos del cuerpo y juegan un papel importante en el desarrollo de diferentes patologías, como el cáncer o, en este caso, el Alzheimer.

Explica la pérdida de olfato en pacientes de Alzheimer

En este trabajo, este grupo de científicos y científicas comprobó que las nuevas neuronas sí se forman, pero la senescencia las hace incapaces de migrar, quedando acumuladas en el nicho neural subventricular, el cual se agranda y crece de forma anormal en estos ratones.

“En humanos esta incapacidad neurogénica no se ha descrito todavía, pero podría ser la explicación a la pérdida de olfato que sufren los pacientes de Alzheimer desde etapas muy iniciales de la enfermedad, ya que el nicho neurogénico de la zona subventricular es el que provee de nuevas neuronas al bulbo olfatorio”, explica José Viña, jefe de grupo del CIBERFES en la Universidad de Valencia y otro de los autores principales de este trabajo.

Asimismo, señalan que este nicho neural es fuente de otras clases de células cerebrales, *“por lo que el mismo proceso de senescencia y alteración de la migración neural podría explicar otros déficits cognitivos asociados al Alzheimer”.*

“Los resultados de este trabajo podrían contribuir a un nuevo abordaje del Alzheimer basado en compuestos senolíticos o factores pro-neurogénicos”, apuntan los y las firmantes.

Enlace al artículo:

Esteve D, Molina-Navarro MM, Giraldo E, Martínez-Varea N, Blanco-Gandia MC, Rodríguez-Arias M, García-Verdugo JM, Viña J, Lloret A. *Adult Neural Stem Cell Migration Is Impaired in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. Mol Neurobiol.* 2021 Dec 11. doi: 10.1007/s12035-021-02620-6. Epub ahead of print. PMID: 34894324.

Sobre CIBERFES

El Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) es un consorcio dependiente del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación) y cofinanciado con fondos FEDER. El CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), ha sido creado a finales de 2016 con el objetivo de entender, evaluar y paliar, en la medida de lo posible, la fragilidad y su principal consecuencia, la discapacidad, que padecen muchas personas mayores. Los 20 grupos de investigación que lo forman, pertenecientes a 18 instituciones consorciadas, trabajan en cuatro grandes líneas de investigación: estudio de los mecanismos biológicos del envejecimiento saludable y de los que conducen a la fragilidad y la discapacidad; utilización de cohortes para el

estudio de la interacción entre la enfermedad crónica, el envejecimiento y el deterioro funcional; intervenciones preventivas y terapéuticas en fragilidad y deterioro funcional; y modelos de cuidado.

Más información:

Unidad de Cultura Científica UCC+i CIBER

cultura.cientifica@ciberisciii.es