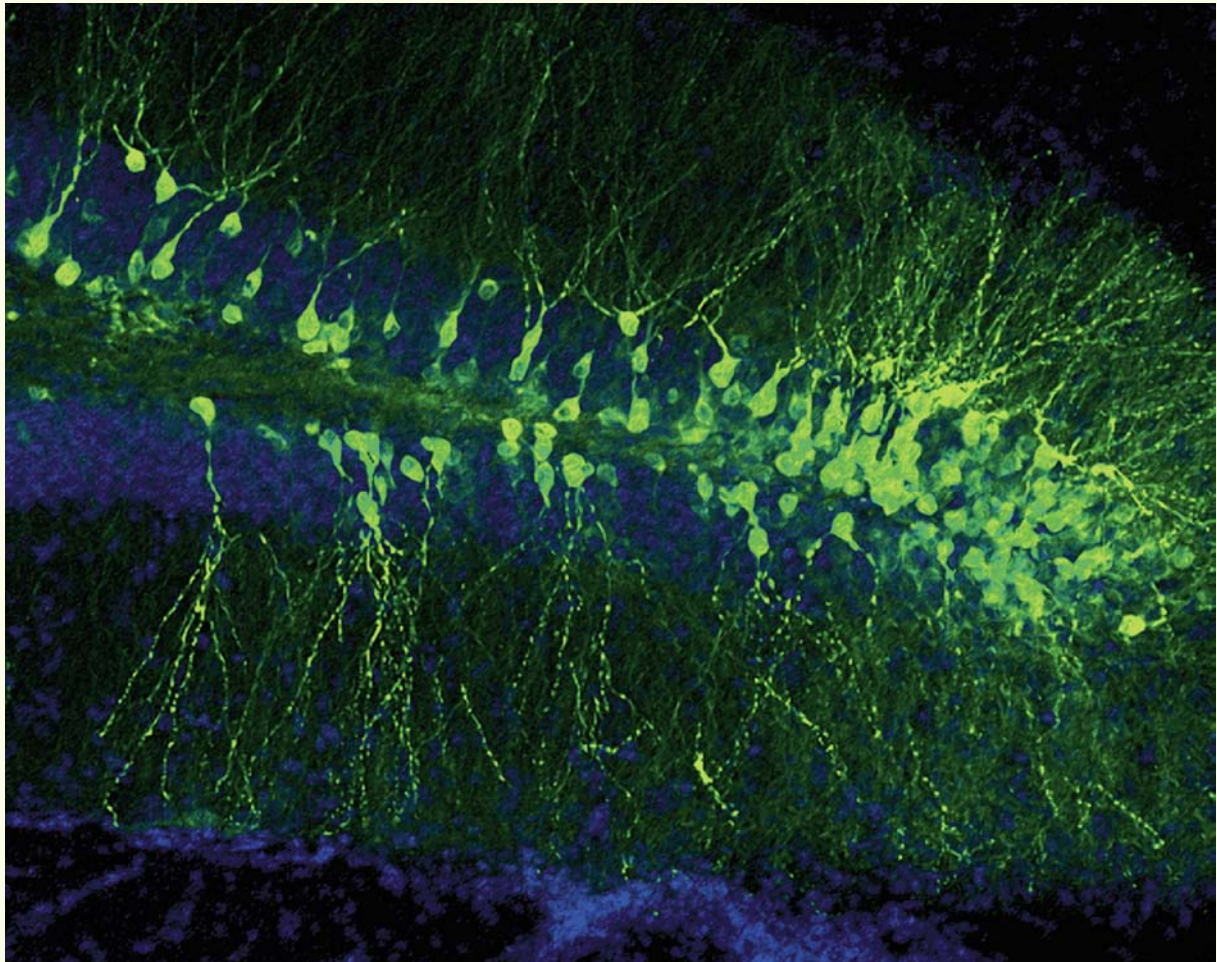


NEUROLOGÍA

# Supervivencia de las neuronas durante la vejez

Las neuronas se defienden del deterioro propio del envejecimiento desplazando una proteína al núcleo de la célula

Stefano Benvegnù y Carlos G. Dotti



CORTESÍA DE LOS AUTORES

La mejora cognitiva en los ratones viejos se logró a través de la inyección en el hipocampo de partículas virales modificadas genéticamente para inducir el aumento de la mahogunina en las neuronas (*células verdes*).

**E**l envejecimiento es un proceso natural que sucede en todos los organismos y todas las células. Sin embargo, no ocurre del mismo modo en los diferentes órganos y tejidos del cuerpo. Las células que recubren el intestino, las de la piel y las del hígado, por ejemplo, son reemplazadas constantemente por otras más jóvenes cuando, a causa del paso del

tiempo, se vuelven disfuncionales. Este reemplazo celular continuo permite que el órgano se regenere una y otra vez, de manera que se restaura y controla el buen funcionamiento del organismo o del tejido en cuestión. Sin embargo, este principio no resulta válido para otras células de nuestro cuerpo, entre ellas, las neuronas.

Después de nacer y establecer su conectividad funcional, una neurona tiene que vivir y funcionar correctamente durante toda la vida del individuo, un período que puede alargarse incluso hasta más allá de los cien años, teniendo en cuenta la cada vez mayor esperanza de vida de los humanos. En general, una neurona no puede ser reemplazada por otra más joven cuando su funcionamiento empeora con el paso del tiempo. Ante tal situación, el mecanismo de adaptación que el organismo ha desarrollado consiste en robustecer la maquinaria que garantice la supervivencia de las células nerviosas durante toda la vida de la persona. Aunque desde hace tiempo se conocen los numerosos mecanismos que se activan en las neuronas para sobrevivir, no se sabe en detalle cómo operan durante la vejez.

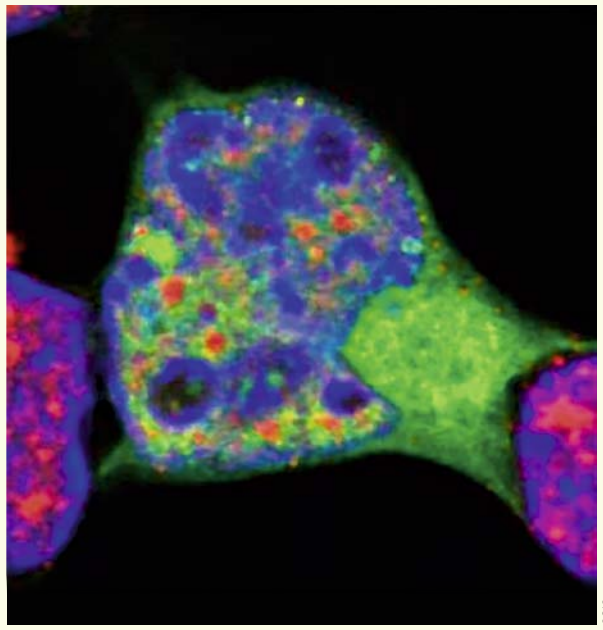
Nuestro trabajo, publicado en *Molecular Cell*, revela uno de esos mecanismos. En concreto, refleja cómo funciona durante el envejecimiento cerebral una proteína llamada mahogunina (término derivado de *mahogany*, «caoba» en inglés, que se utiliza para describir a los ratones que carecen de dicha proteína, pues su color de piel es de ese tono rojizo).

El conocimiento previo de que la ablación completa de la mahogunina provoca la muerte de neuronas en ratones viejos nos llevó a la hipótesis de que esta proteína podría desempeñar un papel importante en la supervivencia neuronal, tan necesaria para preservar la función del cerebro durante el envejecimiento, así como para evitar los procesos degenerativos que ocurren en enfermedades como el alzhéimer. Ya que el defecto que se observa en los animales transgénicos a los que se ha eliminado dicha proteína no se asemeja a una condición fisiológica que podría aplicarse a los humanos, nos centramos en el papel de la mahogunina durante el envejecimiento normal del cerebro.

En primer lugar, observamos que los niveles de expresión de esta proteína en neuronas del hipocampo (una de las áreas cerebrales involucradas en el aprendizaje y la memoria) eran más reducidos en los ratones viejos que en los jóvenes. Ya que las neuronas del hipocampo presentan alteraciones bioquímicas y estructurales sutiles durante la vejez, las cuales explican algunas de las deficiencias en el aprendizaje y la memoria a edades avanzadas, la disminución de mahogunina podría contribuir a dichas alteraciones funcionales. Por otra parte, dado que las neuronas hipocampales siguen vivas y funcionando, aunque no tan bien, a edades avanzadas, la disminución

#### LOS AUTORES

Stefano Benvegnù y Carlos G. Dotti investigan en el Departamento de Neurobiología Molecular del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad Autónoma de Madrid.



La imagen muestra que el gen que codifica la mahogunina (verde) se halla en el núcleo de la neurona del ratón.

de mahogunina podría interpretarse como un mecanismo para aumentar su capacidad de supervivencia. Incluso pensamos que ambas posibilidades podrían estar relacionadas: la función de la neurona disminuye para que se alargue su vida.

El segundo hallazgo relevante nos demostró que la mahogunina cambiaba de localización dentro de una misma neurona. En las neuronas de un ratón joven, la proteína se encontraba en el citoplasma neuronal, donde ocurren la mayoría de las actividades metabólicas de cualquier célula. Por el contrario, en las neuronas de los ratones viejos, la proteína se hallaba dentro del núcleo. Los núcleos celulares contienen la mayor parte del material genético de la célula (ADN). Este hallazgo sugería que, cualquiera que fuese la función de la mahogunina, esta se desarrollaba principalmente en el núcleo. Nos propusimos comprobar si dicha función podía estar relacionada con modificaciones del ADN neuronal, fuese para mal (pérdida de capacidad cognitiva) o para bien (mejoría de la capacidad de supervivencia). Pero antes de investigar cuál era el papel de la proteína en el núcleo, decidimos averiguar por qué esta cambia de ubicación en una neurona vieja y por qué se concentra precisamente en el núcleo.

#### El traslado de la mahogunina

El envejecimiento induce una plétora de alteraciones en las neuronas (entre ellas, daños en proteínas, lípidos, mitocondrias o en el ADN), muchas de las cuales son la consecuencia de cambios a causa de las reacciones con los radicales libres que produce el metabolismo

celular. El enigma que pretendíamos resolver era cuál de todos estos daños era responsable de la translocación de la mahogunina en el núcleo. Dada la imposibilidad de investigarlos todos, decidimos apostar por uno de ellos: la pérdida del complejo proteico proteasoma durante la vejez.

Uno de los fenómenos más aceptados relacionados con el envejecimiento es la acumulación de material proteico inerte e insoluble. De hecho, del mismo modo que nosotros envejecemos, nuestras proteínas también «envejecen», de manera que pueden ser atacadas (por los radicales libres, por ejemplo) y convertirse en ineficientes. Y una proteína dentro de la célula que no es eficiente debe degradarse, de lo contrario, ese material proteico alterado e indeseado puede interferir con los componentes celulares normales y provocar daño y disfunción.

Las células poseen diversos mecanismos para deshacerse de los materiales proteicos perjudiciales. La acción del proteasoma es uno de ellos. La función principal de este complejo proteico reside en degradar proteínas innecesarias o dañadas. Sin embargo, durante el envejecimiento, su capacidad de acción disminuye, por lo que se acumulan proteínas dañinas y potencialmente tóxicas. Mediante fármacos que reproducen la actividad de «limpieza» que realiza el proteasoma, demostramos, a través de una serie de experimentos bioquímicos y moleculares, que el deterioro del proteasoma propio de la edad provocaba que la mahogunina viajara al núcleo en las neuronas viejas.

### ¿Qué hace en el núcleo?

Tras constatar que el deterioro proteasomal desempeñaba una función importante en el cambio de localización de la mahogunina y que las neuronas donde esto ocurría se mantenían vivas, especulamos que la mahogunina podía operar en el núcleo para inducir genes que ayudasen a sobrevivir a la neurona frente a la disfunción del proteasoma. Descubrimos que, dentro del núcleo, la mahogunina potenciaba la respuesta celular mediada por el ADN ante el deterioro de la función del proteasoma, reforzando de este modo la viabilidad y el funcionamiento celular. En otras palabras, la tarea de la mahogunina en

el núcleo consiste en contrarrestar el mismo estímulo tóxico (deterioro proteasomal) que desencadena su traslado del citosol al núcleo.

La reducción artificial de los niveles de la mahogunina en los ratones viejos nos reveló, además, que cuando falta dicha proteína, ya sea en el citoplasma o en el núcleo, las neuronas no pueden responder adecuadamente al deterioro de la función del proteasoma. Ello resulta de gran importancia, puesto que indica que la reubicación de la mahogunina constituye uno de los mecanismos para que las células neuronales envejecidas mantengan su capacidad de supervivencia en condiciones de estrés proteotóxico, cuando existe una pérdida de función del proteasoma. Más aún, descubrimos que si se incrementaban los niveles de mahogunina en ratones viejos, estos presentaban mejores aptitudes cognitivas. Este último resultado descubre el alto grado de conexión que existe entre las vías de supervivencia y de transformación de la célula: cuando la mahogunina se halla en el núcleo, las neuronas presentan poca capacidad funcional, pero sobreviven; y cuando la presencia de mahogunina es elevada, las neuronas no solo continúan vivas, sino que, además, funcionan mejor.

Entre los muchos interrogantes que abre este estudio, destaca uno: ¿es posible aumentar los niveles de mahogunina con fármacos o suplementos nutricionales? Se necesitarían ensayos preclínicos (en animales de laboratorio) para comprobar esa posibilidad, pero no solo en relación con el deterioro cognitivo normal, sino también patológico. Otra cuestión de gran interés se refiere a los mecanismos, junto con el aquí descrito, que llevan a la pérdida de función neuronal durante la vejez.

Las respuestas a estas preguntas resultan fundamentales para lograr que en un futuro podamos intervenir y reducir los síntomas de la vejez, sobre todo teniendo en cuenta que vivimos en una sociedad cuya edad media aumenta de manera progresiva. La identificación del mecanismo que hemos descubierto supone, sin duda, un paso importante en esa dirección. De ser confirmado en humanos, este hallazgo podría contribuir al diagnóstico precoz de las enfermedades neurodegenerativas y, por ende, a su prevención y seguimiento. ★

### PARA SABER MÁS

Aging triggers cytoplasmic depletion and nuclear translocation of the E3 ligase Mahogunin: A function for ubiquitin in neuronal survival. Stefano Benvegnù et al. en *Molecular Cell*, vol. 66, n.º 3, págs. 358-372, mayo de 2017.

Chronicle of a neuronal death foretold: Preventing aging by keeping MGRN1 at the nucleus. Natalia Ortolano y Vivian Gama en *Molecular Cell*, vol. 66, n.º 3, págs. 301-303, mayo de 2017.

### EN NUESTRO ARCHIVO

Envejecimiento cerebral y mental. Dennis J. Selkoe en *IyC*, noviembre de 1992.

¿Podemos retardar el envejecimiento? Michael R. Rose en *IyC*, enero de 2000.

Molécula contra la neurodegeneración. Marta Martínez Vicente y Miquel Vila en *MyC* n.º 70, 2015.