

Madrid/Alicante, jueves 11 de abril de 2019

La actividad física prepara a las neuronas para regenerarse en caso de lesión medular

- Un estudio con ratones y ratas ha identificado una vía molecular relacionada con la actividad física que estimula la regeneración de los nervios después de una lesión medular
- Los investigadores replicaron estos efectos beneficiosos activando esa vía con una molécula pequeña, lo que indica que compuestos similares podrían mejorar la recuperación en pacientes con lesiones de la médula espinal

Un equipo internacional de investigadores con participación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas ha observado por primera vez la influencia que un estilo de vida activo tiene sobre la capacidad regenerativa del sistema nervioso periférico, es decir, el conjunto de nervios craneales y espinales que controlan las funciones motoras y sensoriales. Así lo explica el investigador Ángel Barco, que ha liderado la participación del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC, en Alicante, en este estudio internacional. Los resultados se publican en la revista *Science Translational Medicine*.

Ya se sabía, por estudios con roedores, que el cerebro se beneficia de un estilo de vida activo, explica el doctor Barco: "Los animales de laboratorio que viven en ambientes enriquecidos, con ruedas para hacer ejercicio, juguetes y presencia de otros animales, muestran mejor rendimiento en las pruebas de memoria y orientación, tienen más neurogénesis en el hipocampo, y también más espinas dendríticas, las estructuras de las neuronas que permiten la formación de sinapsis o contactos entre las células nerviosas. Y ahora, con este trabajo se comprueba que también el sistema nervioso periférico se beneficia de un estilo de vida activo", resalta el doctor Barco.

Este hallazgo explica por qué las personas que han llevado un "estilo de vida activo" se recuperan en mayor medida después de una lesión medular que aquellas con estilo de vida "menos activo", apuntan los investigadores del Imperial College de Londres, liderados por la doctora Simone Di Giovanni.

Aunque el trabajo aún se encuentra en una etapa temprana, los hallazgos abren un "camino realista" que prueba los vínculos entre el estilo de vida activo preexistente y la

recuperación posterior de una lesión en la columna vertebral, y posiblemente a ensayos clínicos en pacientes humanos.

“Esencialmente, al aumentar la actividad de las neuronas que detectan estímulos ambientales, hemos sido capaces de promover el potencial regenerativo de los nervios después de una lesión de la médula espinal”, explica Di Giovanni. “Descubrimos que el enriquecimiento ambiental, como alojar ratones en una jaula más grande de lo habitual, con otros ratones, más juguetes, túneles, columpios, ruedas, etc., aumenta la actividad de las neuronas. Esto conduce a cambios en la expresión génica que hacen que el nervio sea más propenso a regenerarse”, explica Di Giovanni, que ha coordinado el estudio internacional.

Participación del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC

Los investigadores identificaron una molécula clave llamada CREB-Binding Protein (CBP), un regulador de la expresión génica capaz de reprogramar las neuronas, alterando la expresión de varios genes, y aumentando así su capacidad para regenerar los nervios dañados.

El equipo de Ángel Barco lleva mucho tiempo trabajando con la proteína CBP, y tienen un modelo de ratón que carece de ella. “Al poner a los animales deficientes en CBP en un ambiente enriquecido, vimos que no son capaces de responder a estos estímulos y no se produce el incremento en la reparación de las lesiones”, explica el doctor Barco. Gracias a este modelo animal quedó claro que CBP era una molécula clave, susceptible de convertirse en una diana terapéutica para aumentar la regeneración después de una lesión medular.

Cada célula del cuerpo humano contiene una larga hebra de ADN, de unos dos metros, con la información genética. Para que quepa en el interior del núcleo celular este ADN está enrollado sobre unas proteínas denominadas histonas, formando una especie de collar de perlas. Para que los genes puedan expresarse, las cuentas de ese collar deben desenrollarse parcialmente y con precisión en el momento adecuado. Y es en este punto donde interviene la proteína CBP.

En ensayos con ratones y ratas, administrar un compuesto que aumenta la actividad de la proteína CBP seis horas después de la lesión de la columna, y posteriormente una vez por semana, promovió la regeneración de las fibras nerviosas dañadas. Tras la lesión y el tratamiento con el fármaco, las ratas, que de otro modo no podían caminar correctamente, recuperaron una movilidad significativa en sus patas traseras, en comparación con los animales de control, sin tratamiento.

Aunque este tratamiento no está muy lejos de ser probado en la clínica, se necesitan más estudios para demostrar que el medicamento es seguro en humanos. Una vez comprobado, podría potencialmente combinarse con la neurorrehabilitación en las personas que han sufrido una lesión medular.

Thomas H. Hutson, Claudia Kathe, Ilaria Palmisano, Kay Bartholdi, Arnau Hervera, Francesco De Virgiliis, Eilidh McLachlan, Luming Zhou, Guiping Kong, Quentin Barraud, Matt C. Danzi, Alejandro Medrano-

Fernandez, Jose P. Lopez-Atalaya, Anne L. Boutillier, Sarmistha H. Sinha, Akash K. Singh, Piyush Chaturbedy, Lawrence D. F. Moon, Tapas K. Kundu, John L. Bixby, Vance P. Lemmon, Angel Barco, Gregoire Courtine, Simone Di Giovanni. **Cbp-dependent histone acetylation mediates axon regeneration induced by environmental enrichment in rodent spinal cord injury models.** *Science Translational Medicine*. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw2064

CSIC Comunicación