

Doce avances científicos llevados a cabo en el Instituto de Neurociencias UMH-CSIC en 2020

El envejecimiento cerebral empieza antes en los hombres y otros descubrimientos sobre el cerebro

Este año 2020 que dejamos atrás ha sido muy especial y ha estado tristemente marcado por la pandemia del SARS-COV-2. A pesar del parón que esto provocó en el segundo trimestre del año en la actividad investigadora, el Instituto de Neurociencias de Alicante UMH-CSIC, cierra este año con casi 70 publicaciones.

4/1/2020- Las diferencias entre sexos en el envejecimiento cerebral, nuevas posibilidades para tratar los estímulos dolorosos en la córnea, los cambios en la plasticidad cerebral a lo largo de la vida, la importancia de pequeños fragmentos de ARN en la regulación del desarrollo del cerebro, o las claves acerca de cómo las neuronas mantienen su identidad a lo largo de la vida, forman parte de los doce trabajos más destacados a continuación, entre los casi setenta publicados por los investigadores del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC en 2020.

Un año en el que, además de contribuir con las investigaciones del Instituto al progreso y prestigio internacional de la ciencia española, estuvo marcado también por la colaboración, como muchos otros centros de investigación, en el abastecimiento de material de protección frente al Covid-19 para los sanitarios, con la esterilización de mascarillas y fabricación de máscaras con impresoras 3D, entre otras aportaciones.

En 2020 se produjo también el relevo en la dirección del Instituto, que pasó del Dr. Salvador Martínez, que estuvo al frente desde 2016, al Dr. Ángel Barco, elegido nuevo director en octubre pasado. El Dr. Barco es el cuarto director desde la fundación del Instituto de Neurociencias de Alicante por Carlos Belmonte en 1990.

Destacamos a continuación, los doce avances más reseñables de la actividad investigadora del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC, que es en la actualidad el mayor centro español dedicado íntegramente a la investigación en Neurociencia y que cuenta con la acreditación de Exceiencia Severo Ochoa desde 2014.

1. **El envejecimiento cerebral empieza antes en los hombres:** Técnicas de resonancia magnética punteras desarrolladas en el Instituto de Neurociencias UMH-CSIC han permitido observar en casi 100 individuos, cuyo rango de edad va desde la adolescencia a la vejez, la densidad y nivel de mielinización de la sustancia blanca, la red de autopistas del cerebro que comunican las distintas áreas cerebrales. El trabajo publicado en "[Neurobiology of Aging](#)" y liderado por Silvia de Santis, se ha llevado a cabo en colaboración con la universidad Tor Vergata de Roma y la universidad de Cambridge. Los investigadores han encontrado una diferencia entre hombres y mujeres en la edad en la que los parámetros de imagen invierten su tendencia, síntoma temprano del comienzo de la neurodegeneración que caracteriza el envejecimiento. Esto sugiere que el declive asociado a la edad empieza unos años antes en hombres que en mujeres. Estos resultados, compatibles con los obtenidos con técnicas invasivas, pueden tener importantes consecuencias en el estudio del envejecimiento cerebral.
2. **El componente del cannabis que puede ayudar a dejar la cocaína:** Un cannabinoide contenido en la planta de cannabis, el cannabidiol, que no produce dependencia, es capaz de regular la respuesta conductual motora y de ansiedad, así como cambios en la función cerebral en un modelo animal de abstinencia espontáneo a cocaína. Estos datos experimentales, fruto de una investigación liderada por el Dr. Jorge Manzanares Robles que publicó la revista [Neurotherapeutics](#), abren la posibilidad de ensayar en pacientes el uso del cannabidiol para regular los signos de abstinencia cuando intentan dejar el consumo de cocaína.
3. **El canal iónico que provoca las sensaciones de cuerpo extraño en el ojo.** La córnea es un tejido extraordinariamente sensible porque posee la mayor densidad de terminaciones nerviosas sensoriales del organismo. Aunque en la piel los estímulos mecánicos de muy baja intensidad como una corriente de aire o el contacto con un minúsculo cuerpo extraño, evocan sólo sensaciones de tacto, en la córnea generan sensaciones de malestar o dolor. Un estudio en ratones liderado por la Dra. Ana Gomis publicado en [The Journal of Neuroscience](#) muestra que las neuronas que detectan esos estímulos mecánicos en la córnea están regulados por un canal iónico, denominado Piezo2 que actúa como el principal sensor molecular de la sensación de tacto en la piel y de movimiento inocuo en músculos y articulaciones. El trabajo muestra que la eliminación de Piezo2 provoca una marcada reducción de la sensibilidad en la córnea, lo que sugiere que Piezo2 contribuye a la detección de estímulos mecánicos de baja intensidad, pero evocadores de dolor. Esto abre la posibilidad de utilizar fármacos moduladores de Piezo2, administrados localmente sobre la córnea, para el alivio de las sensaciones desagradables o dolorosas que acompañan a diferentes trastornos de la superficie ocular.

4. **Cuando la plasticidad cerebral es un problema.** Un mapa completo de la expresión del receptor de glutamato GluN3A (también llamado Grin3a) a lo largo de la vida es la aportación del grupo liderado por la Dra. Isabel Pérez-Otaño que ayuda a entender el papel de este receptor en el desarrollo de los circuitos neuronales y las capacidades cognitivas. GluN3A es un controlador clave de la plasticidad cerebral y de regulación por la experiencia y el entorno durante el desarrollo postnatal, que "garantiza" el cableado correcto de los circuitos cerebrales. La expresión transitoria de GluN3A en la corteza cerebral durante periodos del desarrollo postnatal que se caracterizan por la poda de sinapsis redundantes o innecesarias refuerza esta idea. Sorprendentemente, este estudio identifica nichos cerebrales que retienen un nivel elevado de GluN3A en edades adultas y mantienen una alta plasticidad y capacidad de integración de información. El trabajo, publicado en [Cerebral Cortex](#), ofrece claves sobre cómo la expresión anormal de GluN3A observada en enfermedades mentales como la esquizofrenia o trastornos de adicción a cocaína, heroína o alcohol podría potenciar las recaídas al reactivar fenómenos plásticos.

5. **Las ondas cerebrales que nos ayudan a recordar:** La memoria se actualiza cuando hay nueva información en el entorno y se preserva en contextos ya conocidos gracias a la existencia de un mecanismo para segregar o integrar procesos basado en la coexistencia de **diferentes patrones de ondas lentas y rápidas en el hipocampo, que se acoplan o desacoplan de manera flexible.** Cuando las necesidades cognitivas lo requieren, el procesamiento de información se realiza en paralelo, sin interferencia entre procesos, y cuando es necesario contrastar información almacenada en la memoria con la que llega del exterior, los ritmos de estas ondas cerebrales se sincronizan e integran. De esta manera, la memoria sólo se modificaría cuando hay datos nuevos en el entorno. El trabajo, liderado por Santiago Canals se publicó en la revista [eLife](#).
Video: <https://youtu.be/5yxgbA1gPm4>

6. **El programa genético que nos permite ver en 3D.** Una investigación liderada por la Dra. Eloísa Herrera aclaró cómo tiene lugar la transmisión de imágenes desde la retina al cerebro para poder ver en 3D y cómo se establece la lateralidad en otros circuitos neuronales, como el que hace posible la coordinación de movimientos entre ambos lados del cuerpo. El trabajo reveló el importante papel de una proteína denominada Zic2 en la regulación de una vía de señalización denominada Wnt, que es fundamental para el correcto desarrollo del embrión y suele estar alterada en patologías como la espina bífida y varios tipos de cáncer. Estos nuevos detalles descubiertos por el laboratorio de Eloísa Herrera y publicados en [Science Advances](#) podrían ayudar a prevenir la aparición de estas patologías.
Video: <https://youtu.be/1PyDIT-7O5k>

7. **La inesperada participación del sistema inmune en la adicción al alcohol.** Otro trabajo en [Science Advances](#), en este caso liderado por el doctor Santiago Canals, del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC en Alicante, presenta un mecanismo hasta ahora desconocido de adicción dependiente de la interacción sistema inmune-cerebro. En los bebedores habituales, las células del sistema inmune del cerebro (microglia) facilitan vías de comunicación neuronal normalmente limitadas. Por estas vías, la dopamina, un neurotransmisor clave en la adicción, circula en mayor cantidad y puede convertir las propiedades gratificantes débiles del alcohol en adicción. En abril de 2019 este grupo demostró también que las alteraciones en la estructura del cerebro no comienzan a revertirse inmediatamente después de abandonar el alcohol sino que se necesita al menos un año para comenzar a ver una progresión hacia la situación normal.

Video: <https://youtu.be/QWVqvL-dW4s>

8. **Las proteínas que permiten mantener la identidad celular a lo largo de la vida:** Hasta ahora se desconocía qué hace que una neurona siga siendo neurona durante toda la vida, y por tanto que nos permita mantener nuestra identidad, ya que estas células tan especiales son las responsables de nuestras cualidades cognitivas. Un equipo multidisciplinar integrado por 14 investigadores coordinados por el doctor Ángel Barco resolvió este interrogante al identificar de manera concluyente que el mantenimiento de la identidad de las neuronas a lo largo de la vida, o lo que es lo mismo, de su aspecto y funciones características, depende de dos proteínas denominadas CBP y P300, que actúan como factores epigenéticos, introduciendo modificaciones en la estructura del ADN de las neuronas sin alterar su secuencia, para regular la correcta expresión génica. En ausencia de estas dos proteínas, las neuronas no mueren sino que pasan a un estado indiferenciado, a “una especie de limbo celular”. Este trabajo que publicó la revista [Nature Communications](#), mostraba cómo al eliminar simultáneamente a CBP y p300 en el cerebro de ratones, las neuronas pierden en pocos días sus conexiones sinápticas y su capacidad de responder a estímulos eléctricos, características necesarias para el correcto funcionamiento del cerebro.

Video: <https://youtu.be/JEY8L5YF2Ps>

9. **Una nueva alteración en el cerebro de las personas con Alzheimer, posible biomarcador temprano:** un abordaje novedoso y prometedor llevado a cabo por el grupo del Dr. Javier Sáez-Valero descubrió que la adición de carbohidratos (glicosilación) al precursor de la proteína beta-amiloide está alterada en el cerebro de enfermos de Alzheimer, lo que llevaría a un procesamiento patológico que desencadenaría la enfermedad. Esa manera distinta de procesado llevaría a una mayor producción de beta-amiloide y sería responsable de que se desencadene la patología. El trabajo se publicó en [Alzheimers Research & Therapy](#).

Video: <https://youtu.be/-NP1DtLuJjI>

10. La ansiedad en la vida adulta puede tener su origen en la adolescencia: Un estudio liderado por la Dra. Cristina Márquez ha observado que episodios de estrés ocurridos durante la adolescencia no solo empeoran y dificultan el aprendizaje y la memoria durante esa etapa de la vida, sino que puede aumentar los episodios de ansiedad durante la edad adulta. Ciertos estados de ansiedad pueden no deberse a los efectos prolongados del estrés en la edad adulta sino a una maduración diferente de sus vías de regulación debida a experiencias estresantes en la adolescencia. Este proceso, denominado programación diferida, afectaría a la cognición, el comportamiento y la reactividad endocrina. Aunque estas secuelas no se manifiestan durante la exposición al estrés en la adolescencia, su aparición en la edad adulta sí se correlaciona con una peor recuperación del nivel basal de los glucocorticoides segregados durante la exposición repetida a un factor estresante en etapas tempranas. Este hallazgo, publicado en "[Neurobiology of Stress](#)", abre la puerta a nuevas pautas de intervención terapéutica que permitan evitar los efectos adversos del estrés en la vida adulta, identificando y tratando a los adolescentes vulnerables.

Video: <https://youtu.be/XY9mEIJTFxk>

11. La organización de los tejidos de los vertebrados ya estaba esbozada en los organismos unicelulares: la unión de células similares y la separación de células diferentes fue fundamental para la aparición y el desarrollo de los distintos tejidos en los animales y se inició mucho antes de lo que se pensaba hasta ahora. Hay que remontarse a los primeros organismos unicelulares, donde los receptores Eph y las efrinas, fundamentales para la formación de tejidos, debieron tener ya una función ancestral en las interacciones célula-célula que contribuyó a la formación de barreras entre distintos tipos de células. Esta investigación liderada por la Dra. Ángela Nieto se publicó en la revista "[Molecular Biology and Evolution](#)" y contó con la participación de David Wilkinson, experto en Ephs y efrinas, del Francis Crick Institute en Londres.

12. Pequeñas hebras de ARN (miRNAs) dirigen el desarrollo embrionario del cerebro. Una investigación llevada a cabo por el grupo del Dr. Víctor Borrell en el Instituto de Neurociencias UMH-CSIC demuestra que pequeños fragmentos de RNA con función reguladora, denominados microRNAs o miRNAs, son mucho más importantes para el desarrollo cerebral de lo que se sospechaba, y en etapas mucho más tempranas de lo que se creía hasta ahora. La pérdida temprana de los miRNAs cambia significativamente la biología de las células progenitoras neurales, que adquieren unas propiedades y comportamiento expansivo característicos del desarrollo de tumores cerebrales de la infancia. Este hallazgo, publicado en [The EMBO Journal](#), abre la posibilidad de que los miRNAs pueden usarse como una estrategia terapéutica para la intervención genética de la enfermedad oncogénica pediátrica.

Video: <https://youtu.be/J8RtasiYimU>