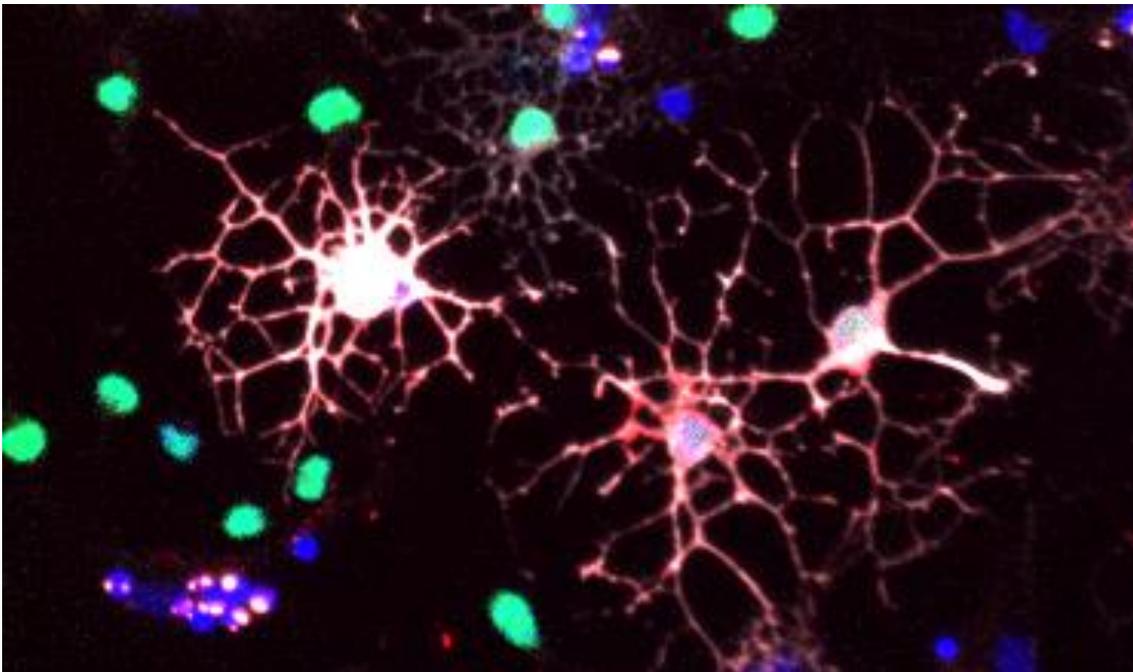


Valencia, lunes 11 de marzo de 2024

## **Las células reguladoras del sistema inmune aumentan con la edad, pero reducen su contribución a la regeneración de mielina**

- El Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH) investiga mecanismos que ayuden a recuperar esta sustancia protectora del sistema nervioso en un estudio publicado en 'Nature Communications'
- La pérdida de mielina a causa de la edad o por enfermedades neurodegenerativas tiene profundas consecuencias para las funciones neurológicas



OPCs expuestos a linfocitos T reguladores jóvenes. / IN (CSIC-UMH)

Un grupo de investigadores del Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, ha comprobado que los linfocitos T reguladores, las células que regulan el sistema inmune, pierden la capacidad de potenciar la recuperación mielina a pesar de aumentar su número con el envejecimiento. El estudio, que se publica hoy en *Nature Communications*, ha identificado dos nuevas moléculas involucradas en este proceso, que, en un futuro,

podrían utilizarse como dianas terapéuticas para aumentar la regeneración de la mielina en pacientes con esclerosis múltiple de edad avanzada.

La mielina es una sustancia protectora presente en el sistema nervioso que envuelve las fibras nerviosas, lo que permite que la comunicación entre neuronas se produzca de manera rápida y adecuada. “Es equivalente al plástico que recubre el cobre en un cable”, explica **Alerie Guzmán de la Fuente**, investigadora Miguel Servet del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) y del Instituto de Neurociencias que colidera el estudio. Señala que la pérdida de mielina a causa de la vejez o de enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple, tiene profundas consecuencias para las funciones neurológicas.

En este trabajo, coliderado por **Denise Fitzgerald** de la Queen's University en Belfast (Reino Unido), las investigadoras han puesto el foco en cómo el envejecimiento, un factor de riesgo clave que limita la regeneración de mielina, afecta al funcionamiento de los linfocitos T reguladores en el cerebro y la médula espinal. Estas células se encargan de regular el sistema inmune y tienen funciones regenerativas en varios contextos, entre ellos en el proceso de recuperación de la mielina.

Para llevar a cabo este estudio utilizaron un modelo animal de ratones entre 19 y 23 meses de edad, que se corresponde a una edad aproximada de 65 a 70 años en humanos. Detectaron que con el envejecimiento aumenta la presencia de linfocitos T reguladores, pero estos habían perdido su capacidad para promover células madre progenitoras de oligodendrocitos (OPCs, por sus siglas en inglés) que reemplazan la mielina perdida.

## Reversible en un entorno joven

Los investigadores quisieron confirmar si esta pérdida en la función de las células T reguladoras era totalmente irreversible. Para ello, llevaron a cabo varios experimentos en ratones jóvenes, a los que sustituyeron sus células por los linfocitos T reguladores viejos. Comprobaron que, en un animal joven, tanto las células jóvenes como las células viejas tienen la misma capacidad de potenciar la regeneración de la mielina.

Los resultados de estos experimentos, en los que también han participado los investigadores del Instituto de Neurociencias y de ISABIAL **Francisco Javier Rodríguez Baena** y **Sonia Cabeza Fernández**, junto con un equipo de la Universidad de Cambridge y de Altos Laboratories (Reino Unido), además de la Universidad de Syddansk (Dinamarca), son muy positivos, porque sugieren que la pérdida de esta función puede ser reversible.

## Nuevas vías de estudio

“Los linfocitos T reguladores son muy complejos, porque modulan las funciones del sistema inmune y no es factible eliminarlos en pacientes para cambiarlos por células jóvenes”, apunta Alerie Guzmán de la Fuente. Esto llevó al equipo a estudiar en profundidad qué era lo que cambiaba en el funcionamiento de los linfocitos T reguladores envejecidos. “El objetivo era identificar algunos de los mecanismos implicados en el fallo por la edad para poder modularlos de una forma más específica”, apunta la investigadora.

A través de una serie de técnicas como el análisis de transcriptómica, las investigadoras han detectado dos nuevas moléculas involucradas en este proceso. Se trata de la proteína *Integrin alpha 2* (ITGA2) y de la molécula de adhesión al melanoma (MCAM). Comprobaron que ambas moléculas no solo disminuyen con el envejecimiento en los linfocitos T reguladores, sino que además están involucradas en la relación entre estos linfocitos y las células madre que regeneran la mielina, los OPCs.

Este hallazgo abre nuevas vías de investigación para determinar si las moléculas ITGA2 y MCAM tienen potencial como dianas terapéuticas. Serán necesarios nuevos estudios para determinar si la manipulación de estas proteínas puede aumentar la regeneración de la mielina en pacientes de esclerosis múltiple de edad más avanzada.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de la fundación Wellcome (Reino Unido); el Consejo de Investigación en Biotecnología y Ciencias Biológicas (BBSRC) del organismo público de Investigación e Innovación del Reino Unido (UKRI); la Fundación Leverhulme (Reino Unido); el Departamento de Economía de Irlanda del Norte; el Comité Europeo para el Tratamiento y la Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS); el programa de becas Miguel Servet del Instituto de Salud Carlos III; el Plan Estatal de Generación de Conocimiento 2021 de la Agencia Estatal de Investigación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; y la Generalitat Valenciana.

Guzmán de la Fuente, A., Dittmer, M. Heesbeen, E., de la Vega Gallardo, N., White, J., Young, A., McColgan, T., Dashwood, A., Mayne, K., Cabeza-Fernández, S., Falconer, J., Rodriguez-Baena, F.J., McMurrin, C.E., Innayatullah, M., Rawji, K.S., Franklin R.J.M., Dooley, J., Liston, A., Ingram, R., Tiwari, V.K., Penalva R., Dombrowski, Y. and Fitzgerald, D.C. (2024). **Ageing impairs the regenerative capacity of regulatory T cells in central nervous system remyelination.** *Nature Communications*. DOI: [10.1038/s41467-024-45742-w](https://doi.org/10.1038/s41467-024-45742-w)

CSIC Comunicación – Comunidad Valenciana

[comunicacion@csic.es](mailto:comunicacion@csic.es)