Nature: Describen células senescentes que bloquean las funciones de sus células sanas vecinas e identifican formas de neutralizarlas y mejorar la regeneración de los tejidos

19/12/2022

Este hallazgo, publicado en Nature*, constituye una base para atenuar la pérdida de capacidad regenerativa muscular en personas mayores y mejorar la reparación muscular en personas jóvenes sanas.*

Investigadores de la Universidad Pompeu Fabra (UPF), ICREA, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) CIBERNED, y Altos Labs, entre otros colaboradores nacionales e internacionales, han descrito como las células dañadas (células senescentes) que inevitablemente aparecen después de una lesión afectan negativamente a la regeneración de los tejidos, y cómo este mecanismo actúa activamente en la vejez, pero sorprendentemente también en la juventud. Esta acción negativa se puede resolver genética y farmacológicamente y, por tanto, se pueden recuperar las funciones regenerativas de las células madre.

La regeneración de los tejidos depende de la población de células madre y sus células vecinas, un proceso cuya eficacia disminuye con el envejecimiento. Las causas de esta disminución son en gran medida desconocidas.

La Dra. Pura Muñoz-Cánoves, profesora ICREA del Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida (MELIS) de la UPF en Barcelona, del CNIC de Madrid y del CIBERNED, y ahora de Altos Labs San Diego Institute of Science, y el **Dr. Eusebio Perdiguero** (también de MELIS y ahora de Altos Labs), han descubierto en experimentos realizados con ratones que las células senescentes son nuevos componentes reguladores del nicho de regeneración del tejido muscular que dificultan la regeneración muscular en todas las etapas de la vida.

La senescencia celular es un estado de paro irreversible del ciclo celular que a menudo aparece después del daño de los tejidos y en enfermedades relacionadas con la edad. Las células no mueren, pero permanecen en estado de hibernación. Junto a la apoptosis (una forma de muerte celular programada), la senescencia es uno de los mecanismos que utiliza el cuerpo para controlar la proliferación no deseada que presentan los tumores. Por tanto, el estudio de estas células tiene una gran relevancia biomédica. Además, las células senescentes afectan a los procesos de reparación de los tejidos y se han documentado efectos beneficiosos como supresores de tumores durante el desarrollo del embrión y en la reparación o reprogramación del hígado y la piel.

Sin embargo, pocos estudios han intentado describirlos y caracterizarlos *in vivo*. Esto se atribuye en gran medida a la rareza y escasez de estas células, incluso en tejidos envejecidos.

En un estudio publicado en Nature*,* el equipo de investigadores creó el primer atlas transcriptómico de células senescentes del músculo esquelético dañado de ratones de diferentes edades (“transcriptómico” se refiere a todo lo relacionado con el ARN o las estructuras que transcriben la información codificada originariamente dentro del núcleo celular). Los investigadores encontraron que las células senescentes presentan una amplia heterogeneidad, aunque comparten rasgos comunes, incluyendo la secreción de factores proinflamatorios y profibróticos (que favorecen un exceso de tejido conectivo fibroso). **Esta secreción, a su vez, afecta a las células madre cercanas y dificulta su capacidad regenerativa, perjudicando, pues, la regeneración muscular. Por tanto, parece que lo que antes constituía una buena herramienta de protección ahora se ha convertido en una mala**.

Los resultados mostraron que la reducción de la carga de células senescentes (ya sea mediante tratamientos genéticos o farmacológicos que inducen la muerte de estas células) mejoraba la regeneración de los músculos envejecidos y, de forma inesperada, también de los músculos jóvenes. Estos beneficios producidos en los tejidos jóvenes se deben a la reducción de la inflamación en el entorno cercano de las células madre, que favorece las funciones de las células madre.

Según Pura Muñoz-Cánoves, "**esto es coherente con la idea de que las células senescentes, incluso en tejidos jóvenes, crean un microentorno hiperinflamado que refleja la inflamación asociada en el envejecimiento**". Así, las células senescentes provocan el envejecimiento anticipado del nicho de las células madre incluso en ratones jóvenes; por tanto, reduciendo la carga senescente, atenúa la inflamación del nicho de las células madre y mejora la

reparación muscular.

El Dr. Eusebio Perdiguero afirma que “además de los beneficios biomédicos que implica centrarse en las células senescentes, podría transferirse la nueva información molecular proporcionada por el atlas de células senescentes musculares para comprender la función de la senescencia en otros tejidos cuyas células senescentes no se han descrito en absoluto o carecen de suficientes células senescentes”.

Los numerosos trabajos realizados por varios grupos muestran que los efectos de las células senescentes son variados (beneficiosos o perjudiciales) y dependen del entorno y el tipo de tejido, de la duración de la lesión, del grado de persistencia de las células senescentes y de la edad del organismo. Así pues, "la función de las células senescentes debe estudiarse en diferentes contextos: en estados normales, de envejecimiento y de enfermedad", según indica la doctora Muñoz-Cánoves. En esta línea, añade que “en conjunto, la información presentada en este artículo será fundamental para avanzar en el conocimiento que tenemos actualmente de las células senescentes y encontrar nuevos tratamientos para atacarlas en el contexto de la medicina regenerativa y envejecimiento”.

En el estudio ha participado el grupo de genómica del CNIC que dirige Ana Dopazo.

Además, en este estudio también ha contado con la colaboración de investigadores de la Universidad de Kyushu (Fukuoka, Japón), Altos Labs San Diego Institute (San Diego, EE.UU.), Universidad de Tokio (Tokio, Japón), Institutos de Biomedicina y Salud de Cantón, Academia China de Ciencias (Cantón, China), CIC bioGUNE (Derio, España), Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona), Centro de Biomedicina de Sistemas de Luxemburgo (LCSB), Universidad de Luxemburgo (Luxemburgo).

El estudio se ha financiado en parte con subvenciones del Consejo Europeo de Investigación (ERC), el Ministerio de Ciencia e Innovación español, La Fundación La Caixa, AFM, MDA, MWRF y DPP-Spain.

- *Victoria Moiseeva et al. “Senescence atlas reveals tienen aged-like inflamed anida that blunts muscle regeneration”. Nature, 2022*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-describen-celulas-senescentes-que-bloquean-funciones-sus-celulas-sanas-vecinas-e