

# El IBiS identifica un nuevo tipo celular clave en los procesos del desarrollo de la memoria y el aprendizaje y sus enfermedades

- El estudio revela un nuevo tipo celular, la microglía ARG1 +, que juega un papel importante en el establecimiento del sistema colinérgico neuronal, el cual está involucrado en muchas funciones importantes del cerebro durante el desarrollo posnatal temprano.
- La microglía es fundamental en la conexión de numerosos sistemas neuronales durante el desarrollo del sistema nervioso central. La microglía ARG1 + se encuentra en regiones específicas del cerebro en desarrollo, predominantemente en el cerebro basal y el estriado ventral.
- Además, esta subpoblación específica de la microglía tiene un perfil de expresión génica distinto en comparación con la microglía clásica, que no expresa ARG1 y parece estar relacionada con la aparición de enfermedades tanto del neurodesarrollo como neurodegenerativas.

Sevilla, 11 de mayo de 2023

Investigadores del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) han identificado, tras más de siete años de investigación, un nuevo tipo celular clave cuyo rol en los procesos de desarrollo de la memoria y el aprendizaje es crítico, publicado en la prestigiosa revista *Nature Neuroscience*.

La investigación, liderada en conjunto por la Universidad de Sevilla- IBiS y el Karolinska Institutet, ayuda a entender como maduran los sistemas neuronales con funciones decisivas para el comportamiento humano. En profundidad, el estudio resalta el papel de la microglía, un conjunto celular del cual estamos experimentando una eclosión de información muy importante durante los últimos años por su implicación en diversas patologías cerebrales como la enfermedad de Alzheimer.

## La microglía y su papel en el desarrollo del cerebro

Con el nombre de microglía se conoce a un grupo de células inmunitarias que se encuentra en el sistema nervioso central, o SNC. Estas células actúan como la primera línea de defensa del SNC contra lesiones, infecciones y otras amenazas. También desempeñan un papel muy relevante en el mantenimiento de la homeostasis neuronal, la eliminación de desechos y la remodelación de sinapsis (las conexiones entre neuronas).

“La microglía se ha definido históricamente como los macrófagos del cerebro, y como tales pertenecen al sistema inmunitario innato”, explica el **Dr. José Luis Venero**, *catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Sevilla e Investigador Responsable del Grupo Envejecimiento neuronal del IBiS*. “Ahora bien, es una célula muy dinámica y cada día resulta más evidente que este grupo juega, además, un papel decisivo en funciones muy importantes del sistema nervioso central: en la conectividad del cerebro, en la regulación de la neurogénesis [la aparición de nuevas neuronas], en la regulación de la excitabilidad neuronal, etc.”.

Durante el desarrollo del sistema nervioso central, en las primeras etapas, conocidas como embrionaria y posnatal temprana, se produce la conexión de numerosos sistemas neuronales. Esto es lo que forma el SNC, en definitiva. En dicho proceso, la microglía juega un papel fundamental. Las alteraciones potenciales durante estas fases se relacionan con enfermedades del neurodesarrollo como enfermedades del espectro autista, trastornos bipolares y problemas cognitivos varios.

### Descubriendo la microglía ARG1 +

El equipo de investigación internacional liderado formado por el Instituto de Medicina Ambiental de la Universidad Karolinska en Suecia y la Universidad de Sevilla en España, han descrito en este estudio cómo un subconjunto particular de microglía, expresan la enzima Arginasa-1. Por esta razón, el grupo de células ha sido denominado microglía ARG1+. A la luz de la investigación, este contribuye al establecimiento del sistema colinérgico neuronal, el cual está involucrado en muchas funciones importantes del cerebro, durante el desarrollo posnatal temprano del ratón.

Usando imágenes de todo el cerebro de estos animales, se descubrió que la microglía ARG1 + se encuentra en regiones específicas del cerebro en desarrollo, predominantemente en el cerebro basal anterior y el estriado ventral, donde se encuentran los cuerpos de neuronas colinérgicas en gran número. La subclase microglial ARG1 + coexiste con la conocida microglía homeostática (ARG1 -) dentro de esas regiones cerebrales, lo que indica que deben tener propiedades intrínsecas. El análisis de secuenciación de su genoma demostró que la microglía ARG1 + exhibe un perfil de expresión génica distinto en comparación con la microglía que no expresa ARG1.

“Nuestro estudio ha identificado a una subpoblación específica de la microglía en la maduración del sistema colinérgico”, incide el **Dr. Venero**. “Este es fuertemente afectado cuando se sufre la enfermedad de Alzheimer. De hecho, la mayoría de los genes de riesgo recientemente identificados en la enfermedad de Alzheimer se asocian

de forma muy precisa con la microglía”. Esta relación, como apunta el catedrático, podría desvelar una correlación entre la microglía ARG1+ y la aparición de enfermedades como el alzhéimer.

“Queda por ver si la población microglial identificada en nuestro estudio tiene una relación directa con esta enfermedad”, contrasta el **Dr. Venero** sobre esta cuestión. “Sin embargo, como dato relevante, la enfermedad de Alzheimer tiene una mayor incidencia en mujeres. Curiosamente, nuestro estudio demuestra que la eliminación selectiva del gen que caracteriza a esa subpoblación [identificada como arginasa-1] en la microglía produce deficiencias en los procesos de memoria a largo plazo, especialmente en hembras de ratón” según señala la **Dra. Rocío Ruiz**, miembro del equipo de investigación y profesora titular del dpto. de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Sevilla.

El estudio ofrece una mejor comprensión del desarrollo del cerebro y la contribución de la diversidad de la microglía a ese proceso, y también podría proporcionar nuevas pistas sobre cómo manejar trastornos del neurodesarrollo o neurodegenerativos que presentan un componente cognitivo. “Hay que tener en cuenta que nuestro estudio aporta claves muy relevantes para entender como maduran los sistemas neuronales con funciones decisivas en nuestro comportamiento”, señala el experto.

### **Del descubrimiento accidental al futuro del combate contra el alzhéimer**

Esta investigación es el fruto de siete años de trabajo y representa, en palabras del investigador, “un enorme esfuerzo colectivo donde han participado distintos grupos nacionales e internacionales”. El trabajo ha sido codirigido por los **Doctores Bertrand Joseph, del Instituto Karolinska de Suecia**, y **José Luis Venero, del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)**, y ha contado con la colaboración a nivel nacional de dos grupos de la Universidad Pablo de Olavide (UPO) dirigidos por el **Dr. Jose Ángel Armengol** y el **Dr. Antonio Rodríguez-Moreno**.

“El gran reto ha sido identificar y caracterizar la función de una nueva subpoblación microglial”, incide, de nuevo, el **Dr. Venero**. “La identificación inicial de esta subpoblación fue completamente accidental. Un estudiante postdoctoral del grupo de Bertrand Joseph, Vassilis Stratoulis, se dispuso a probar una batería de anticuerpos en tejido cerebral de ratones jóvenes, encontrando un marcaje selectivo en zonas asociadas al tejido colinérgico. A partir de ese momento, el trabajo conjunto para tratar de caracterizar su función nos llevó a la delección [eliminación] selectiva del gen ARG1 en las células de la microglía”.

El trabajo posterior, combinando técnicas de transcriptómica, biología celular y molecular, comportamiento, microscopía electrónica y electrofisiología, llevó al grupo estos últimos siete años persiguiendo identificar y entender cómo la población microglial ARG1 + participa en la maduración y en el establecimiento de los procesos de memoria y aprendizaje a largo plazo.

“Nuestro estudio refuerza una corriente de opinión acerca de la existencia de diferentes subpoblaciones microgliales con funciones diferenciadas dentro del SNC. La heterogeneidad microglial es especialmente relevante durante las etapas del desarrollo cerebral. Una función incorrecta de la microglía puede ser el detonante en la

etiopatología de enfermedades del neurodesarrollo muy importantes, o incluso neurodegenerativas, tales como el alzhéimer o el párkinson. Esta investigación ayuda abrir nuevas vías que nos permitirán comprender mejor cómo se producen y cómo podemos combatirlas”, señalan los expertos.

#### Referencia del artículo

[ARG1-expressing microglía show a distinct molecular signature and modulate postnatal development and function of the mouse brain. \*Nature Neuroscience\*](#)

[DOI: 10.1038/s41593-023-01326-3](#)

#### Imágenes:

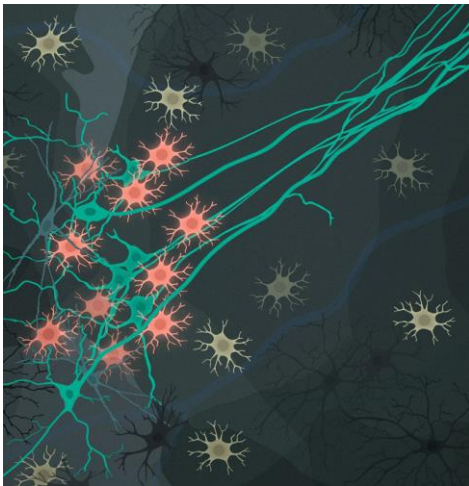


Figura 1.- Autor - Mattias Karlen



Figura 2.- Grupo Envejecimiento neuronal -IBiS

#### Sobre IBiS

El Instituto de Biomedicina de Sevilla (**IBiS**) es un centro multidisciplinar cuyo objetivo es llevar a cabo investigación fundamental sobre las causas y mecanismos de las patologías más prevalentes en la población y el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento para las mismas.

El **IBiS** lo forman 42 grupos consolidados y 42 grupos adscritos dirigidos por investigadores de la Universidad de Sevilla, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme organizados en torno a cinco áreas temáticas: Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario, Neurociencias, Onco-hematología y Genética, Patología Cardiovascular, Respiratoria / Otras Patologías Sistémicas y Enfermedades Hepáticas, Digestivas e Inflamatorias.

El **IBiS** depende institucionalmente de la Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía; el Servicio Andaluz de Salud (SAS); la Consejería de Universidad, Investigación e Innovación; la Universidad de Sevilla y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Para más información

Unidad de comunicación| UCC+i  
Instituto de Biomedicina de Sevilla - **IBiS**  
Campus Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Avda. Manuel Siurot s/n  
41013 Sevilla  
Tel 682730351  
Email: [comunicacion-ibis@us.es](mailto:comunicacion-ibis@us.es)