

Pura Muñoz-Cánoves, investigadora ICREA, dirige el Grupo de Biología Celular del Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud de la Universitat Pompeu Fabra en Barcelona. El equipo de la Dra. Muñoz, también miembro del CIBER en enfermedades neurodegenerativas, ha colaborado con el Grupo de Cromatina del Programa de Epigenética y Cáncer del IDIBELL de Barcelona y el Grupo de Células Madre del CNIC en Madrid. El Buck Institute for Research on Aging de California participa por medio de un antiguo miembro del equipo, ahora postdoc en el Buck.

A Fondo

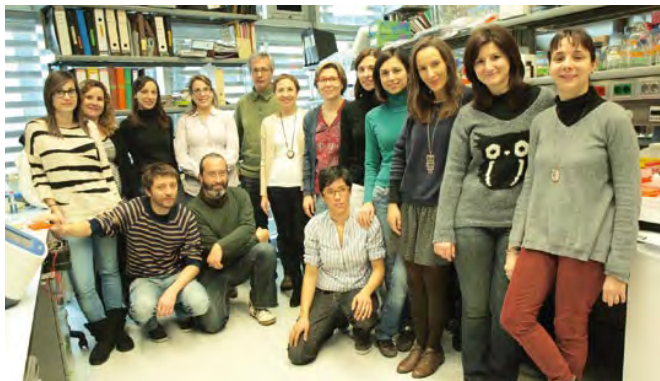


Foto: Maruxa Martínez/PRBB.

El grupo de Muñoz-Cánoves persigue comprender los mecanismos moleculares de la regeneración y crecimiento de los músculos adultos. Trabajan *ex vivo* con células madre musculares (satélites) de ratón y fibras musculares aisladas; *in vivo* con un modelo murino genéticamente modificado, y mediante técnicas de biología molecular estudian las rutas transcripcionales y de transducción de señal que controlan la función celular muscular. Este estudio recibió una de las ayudas de La Marató de TV3 de 2011 sobre regeneración y trasplantes de órganos y tejidos.

Desvelado el mecanismo de envejecimiento de las células madre musculares

Las *células satélite* son células madre del tejido muscular que se hallan en estado de quiescencia y se diferencian en células musculares. Se sabe que sus funciones regenerativas disminuyen durante el envejecimiento, aunque se desconocía hasta el momento el mecanismo por el que estas células cambian su estado de quiescencia (reversible) a presenescencia (irreversible). *Nature* publica este mes de febrero un estudio que describe la causa de esta pérdida de actividad: la activación de una ruta de señalización asociada a la senescencia celular que se mantiene reprimida en células quiescentes de ratones jóvenes, detenidas en la fase G₀ del ciclo celular. Es la descripción, por primera vez, de un mecanismo fisiológico implicado en el envejecimiento irreversible de las células madre musculares.

Los científicos describen en su estudio que en ratones viejos las células satélite pierden su capacidad quiescente al dejar de estar reprimido el gen *p16INK4a*, que codifica para un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (está bien

documentada la relación entre estos inhibidores y la proliferación celular, el envejecimiento, la apoptosis y la supresión tumoral). Estas células viejas, dispuestas en un entorno juvenil (fibras musculares de ratones jóvenes) se muestran incapaces de activarse incluso ante el estímulo de una lesión. No obstante, si se silencia el gen *p16INK4a* en estas células satélite viejas, se restaura su capacidad quiescente y las correspondientes funciones regenerativas musculares. Por consiguiente, este trabajo demuestra inequívocamente que el mantenimiento de la quiescencia en la edad adulta depende de la represión activa de las rutas responsables de la senescencia.

Sousa-Victor P., Gutarra S., García-Prat L., Rodríguez-Ubrea J., Ortet L., Ruiz-Bonilla V., Jardí M., Ballestar E., González S., Serrano A.L., Perdiguero E., Muñoz-Cánoves P.: «GERIATRIC MUSCLE STEM CELLS SWITCH REVERSIBLE QUIESCENCE INTO SENESCENTE». *Nature* 2014; 506: 316-21. doi:10.1038/nature13013.

Reversión de senescencia a quiescencia. ¿La eterna juventud?

Uno de los muchos rasgos que presenta el envejecimiento en mamíferos es la *sarcopenia* (pérdida de masa muscular esquelética). Se hace evidente en humanos de edad avanzada, y si bien no amenaza directamente la vida del organismo, sí que se considera una de las principales causas de incapacidad física y pérdida de la independencia en la población más longeva. Se debe a la imposibilidad de la maquinaria de regeneración responsable de reemplazar las fibras musculares dañadas en el músculo esquelético.

Esta maquinaria de regeneración depende de una población de células madre musculares (las células satélite) que se encuentran en un estado quiescente (latente) y que se activan ante una lesión o una situación estresante para el músculo. Su correcto funcionamien-

to permite la formación de nuevas fibras musculares y la reconstrucción del músculo. Las capacidades regenerativas de estas células satélite disminuyen con el envejecimiento. Desgraciadamente, no existe hasta ahora tratamiento que revierta esta situación (ejercitar los músculos afectados palió en parte este efecto). Conocer los mecanismos que subyacen a esta pérdida irreversible de funcionalidad puede ser crucial para desarrollar nuevas terapias, por lo que el trabajo que aquí comentamos es muy significativo porque abre la puerta a métodos para alargar la longevidad de las células musculares de las personas ancianas, demuestra que las células madre viejas retienen el potencial para efectuar su función y describe el papel del gen *p16*, que recibirá seguramente gran atención en los próximos años, dada su relación con la reversión de la senescencia.