

DEL INTESTINO AL CEREBRO: LA MICROBIOTA INTESTINAL AFECTA LA MEMORIA A CORTO PLAZO

El aumento de la esperanza de vida y de la obesidad se ha relacionado con un incremento de la prevalencia de los deterioros de la función cognitiva. En este sentido, la obesidad se identificada como un factor de riesgo para el deterioro cognitivo, y a su vez, la disfunción cognitiva es un factor que predispone a la obesidad. Por otro lado, existe evidencia científica que muestra la relación entre la microbiota intestinal y la obesidad, y el estudio en modelos preclínicos indica que la microbiota juega un papel importante en deterioro cognitivo y en los procesos de aprendizaje y memoria. Un artículo publicado en *Cell Metabolism* por investigadores del IDIBGI, liderados por JM

Fernández-Real y de la Universitat Pompeu Fabra, liderados por R. Maldonado, en colaboración con el IRBLleida, la Universidad de Valencia, la Fundación FISABIO y el CIBEResp, demuestran la existencia de un perfil de microbioma

El trasplante de microbiota de humanos obesos a ratones provoca una disminución de la memoria de los receptores

específico en individuos obesos asociado con funciones cognitivas como memoria a corto plazo y memoria de trabajo, así como con el volumen del hipocampo y otras regiones del cerebro. Asimismo, se muestra que la concentración de metabolitos plasmáticos y fecales relacionados con aminoácidos aro-

máticos y compuestos derivados de vegetales están longitudinalmente asociados con dichos parámetros cognitivos. Funcionalmente, se demuestra como el trasplante de microbiota de humanos obesos a ratones provoca una disminución de la memoria de los receptores. Cabe mencionar que la memoria a corto plazo de estos ratones muestra relaciones con el metabolismo de aminoácidos aromáticos, la expresión de genes inflamatorios y la abundancia de determinadas especies bacterianas. Este trabajo muestra la importancia de la microbiota intestinal como potencial diana para combatir el deterioro cognitivo, especialmente en el contexto de obesidad. ■

Arnoriaga-Rodríguez M, Mayneris-Perxachs J, Burokas A, Contreras-Rodríguez O, Blasco G, Coll C, Biarnés C, Miranda-Olivos R, Latorre J, Moreno-Navarrete JM, Castells-Nobau A, Sabater M, Palomo-Buitrago ME, Puig J, Pedraza S, Gich J, Pérez-Brocá V, Ricart W, Moya A, Fernández-Real X, Ramió-Torrentà L, Pamplona R, Sol J, Jové M, Portero-Otin M, Maldonado R, Fernández-Real JM, 2020. Obesity Impairs Short-Term and Working Memory through Gut Microbial Metabolism of Aromatic Amino Acids. *Cell Metab.* 6;32:548-560.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2020.09.002.

LA ACUMULACIÓN NUCLEAR DE WRAP53 PROMUEVE LA REPARACIÓN DEL DNA NEURONAL Y LA RECUPERACIÓN FUNCIONAL TRAS EL ICTUS

El estrés oxidativo inducido por la isquemia causa roturas de cadena sencilla y doble del DNA, que ponen en riesgo la viabilidad neuronal y, por tanto, deben repararse para evitar la progresión del daño cerebral y deterioro funcional tras un ictus. En contra de las roturas de cadena sencilla, se desconocen los mecanismos que activan la respuesta de reparación de lesiones de DNA de cadena doble en las neuronas. En este trabajo, hemos demostrado que la isquemia induce la acumulación de la proteína WRAP53 en el núcleo de las neuronas, donde se une a los sitios

de doble rotura del DNA y facilita el reclutamiento de 53BP1, un factor esencial para la reparación eficiente del DNA. El estrés oxidativo causado por la isquemia es el responsable de la acumulación nuclear de WRAP53,

La isquemia induce la translocación de la proteína WRAP53 al núcleo y, con ello, promueve la supervivencia neuronal

lo que activa la reparación del DNA dañado y la supervivencia neuronal, tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, demostramos que la translocación de WRAP53 al núcleo es esencial para la recuperación funcional de pacien-

tes de ictus. Así, en una cohorte de pacientes de ictus isquémico identificamos un polimorfismo funcional de *Wrap53* (rs2287499) que promueve la rápida acumulación de WRAP53 en el núcleo, lo que se asocia a un mejor pronóstico funcional de los pacientes de ictus. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la reparación del DNA en la supervivencia neuronal y recuperación funcional tras la isquemia y posicionan al polimorfismo de *Wrap53* como un biomarcador independiente de pronóstico de ictus isquémico. ■

Sánchez-Morán I, Rodríguez C, Lapresa R, Agulla J, Sobrino T, Castillo J, Bolaños JP, Almeida A. Nuclear WRAP53 promotes neuronal survival and functional recovery after stroke. *Sci Adv.* 2020 Oct 7;6(41):eabc5702. DOI: 10.1126/sciadv.abc5702.