

HACIA EL ESTUDIO HOLÍSTICO DEL NEUROENVEJECIMIENTO DESDE LA I+D+I: LA PLATAFORMA INTERDISCIPLINAR *NEUROAGING*

Juan Lerma Gómez

*Instituto de Neurociencias de Alicante (CSIC-UMH);
Centro Internacional de Neurociencias Cajal (CINC-CSIC)*

RESUMEN

El envejecimiento cerebral es un proceso natural y complejo que implica cambios estructurales y funcionales en el cerebro, que afecta significativamente la calidad de vida de las personas e incrementa el riesgo de patologías cerebrales. A medida que envejecemos, se produce una pérdida gradual de neuronas, disminución de la sinapsis y cambios en la composición química del cerebro. Estos cambios afectan la memoria, el aprendizaje, la atención y otras funciones cognitivas. Factores genéticos o el estilo de vida pueden acelerar o ralentizar este proceso. La *Plataforma Temática Interdisciplinaria "NeuroAging"*, puesta en marcha por el CSIC en 2021, trata de abordar el estudio de diversos aspectos del neuroenvejecimiento de forma holística al objeto de entender cómo envejece el cerebro y desarrollar acciones que puedan proveer de soluciones a medio y largo plazo para mejorar la calidad de vida de las personas mayores y reducir los costes asociados a su atención médica.

1. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento afecta significativamente la vida de las personas en los ámbitos físico, cognitivo y emocional. Aunque la pérdida progresiva de capacidades a lo largo del tiempo es preocupante, sus efectos son más evidentes y perjudiciales en el ámbito cognitivo y de la salud mental que en el físico. A medida que el cerebro envejece, incluso de forma natural, ocurren varios cambios que pueden impactar la calidad de vida. Pese a los importantes avances en el tratamiento de los trastornos cerebrales, muchos de ellos vinculados al envejecimiento, estos siguen representando uno de los mayores retos de salud tanto en España como a nivel global. Por ello, la investigación interdisciplinaria sobre la función cerebral y los trastornos neurodegenerativos, neurológicos y psiquiátricos se presenta como una estrategia clave para avanzar en la comprensión de los procesos fisiológicos y patológicos relacionados con el envejecimiento.

El neuroenvejecimiento plantea múltiples desafíos que deben ser abordados desde diversas áreas de investigación y atención médica. Un análisis somero de estos desafíos revela cuales son los aspectos clave por resolver. Estos, al menos, incluyen:

a. *Deterioro cognitivo*: La pérdida de memoria, la disminución de la atención y la lentitud en el procesamiento de la información son comunes en el envejecimiento cerebral. El declive cognitivo se manifiesta como una capacidad de procesamiento mental más lento. Tanto las tareas cognitivas, como el pensamiento, la toma de decisiones y la resolución de problemas, tienden a ser más lentas. Esto no significa necesariamente pérdida de inteligencia, pero la velocidad de respuesta disminuye. En el envejecimiento se concreta igualmente un deterioro gradual de la memoria, especialmente la memoria a corto plazo, que es uno de los efectos más notorios. La capacidad de recordar nombres, eventos recientes

o citas se ve inexorablemente afectada. Los problemas de concentración, la atención selectiva y la capacidad de mantener la concentración en una tarea específica durante períodos prolongados es otro de los aspectos que el envejecimiento cerebral provoca. Por tanto, se necesitan soluciones para prevenir o retardar el deterioro cognitivo.

b. *Demencia*: Con el envejecimiento cerebral, el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson aumenta. Estas condiciones pueden tener un impacto devastador en la memoria, la función cognitiva y la independencia. Las demencias asociadas a la edad siguen siendo uno de los mayores retos del envejecimiento. Por ello, es esencial avanzar en el entendimiento de sus causas con el fin de desarrollar un diagnóstico temprano, su tratamiento y, eventualmente, una cura.

c. *Pérdida de habilidades motoras*: El envejecimiento se asocia a una pérdida de habilidades motoras finas. El envejecimiento cerebral influye en la capacidad de controlar los movimientos finos, lo que afecta tareas tan cotidianas como escribir, usar herramientas o incluso vestirse.

d. *Inflamación crónica*: Es cada vez más evidente que la inflamación crónica a nivel cerebral contribuye al deterioro neuronal y al declive cognitivo. Por ello, es necesario la investigación que profundice en su entendimiento para ver cómo reducir esta inflamación, que podría ser clave para mejorar la salud cerebral en personas mayores.

e. *Autofagia y muerte neuronal*: Comprender y manipular los mecanismos de supervivencia celular, como la autofagia, es fundamental para detener la muerte neuronal acelerada que acompaña el envejecimiento.

f. *Fragilidad cerebral*: La identificación de biomarcadores que predigan el envejecimiento cerebral y la vulnerabilidad a enfermedades neurodegenerativas podría ayudar a implementar intervenciones preventivas.

g. *Microbiota y su influencia en el cerebro*: Existen estudios que sugieren que la microbiota intestinal tiene una relación con la salud cognitiva y cerebral. Explorar su influencia podría ofrecer nuevas vías para tratar el neuroenvejecimiento.

h. *Salud mental*: Los trastornos mentales como la depresión y la ansiedad también tienden a incrementarse con el envejecimiento y, a menudo, se agravan por el deterioro cognitivo. La investigación de estos trastornos es fundamental para encontrar formas de prevenir y tratar estos problemas de salud mental en personas mayores.

El abordaje holístico de estos aspectos del neuroenvejecimiento podría, en el largo plazo, mejorar el entendimiento de cómo envejece el cerebro y en definitiva de mejorar significativamente la calidad de vida de las personas mayores y reducir los costos asociados a su atención médica. Por ello, parece lógico el desarrollo de acciones que puedan proveer de soluciones a medio y largo plazo, tales como

a. *Abordajes y tratamientos transdisciplinarios*: Integrar enfoques terapéuticos que combinen robótica, inteligencia artificial, neurociencia y otras disciplinas podría ofrecer nuevas soluciones asistenciales, como exoesqueletos y prótesis que mejoren la calidad de vida de los mayores con problemas neurológicos.

b. *Prevención del declive funcional*: Promover hábitos de vida saludables, como la actividad física y mental, así como la dieta, puede ser una estrategia efectiva para frenar el deterioro cerebral. Investigar estas medidas de prevención y su impacto en el envejecimiento es esencial.

c. *Nuevas terapias neuroprotectoras*: La búsqueda de compuestos o tratamientos que puedan proteger el cerebro del deterioro asociado al envejecimiento sigue siendo una prioridad, tanto en lo referente a las demencias como a otros trastornos neurodegenerativos.

Para alcanzar este objetivo, en 2020 el CSIC propuso la implementación de diversas acciones interdisciplinarias de investigación sobre el envejecimiento, tanto normal como patológico. Una de estas acciones, coordinadas por el Centro Internacional de Neurociencia Cajal (CINC) del CSIC, se concretó con la creación de la Plataforma Temática de Investigación (PTI) que conecta las principales áreas de investigación indicadas más arriba para ofrecer una solución integral a los problemas cognitivos que se agravan con la edad. Este proyecto se basó en análisis previos realizados desde varias iniciativas en curso del CSIC (Libro Blanco CSIC 2050, vol. 5, envejecimiento y mente; proyecto Centro Internacional de Neurociencias Cajal en Alcalá, etc).

El avance en las líneas de investigación enfocadas en comprender el deterioro cognitivo, la demencia, las pérdidas de habilidades motoras, la fragilidad cerebral, etc. relacionadas con el envejecimiento promete impulsar grandes progresos en los campos de la neurología y la psiquiatría en las próximas décadas. Este es un tema de máxima prioridad, ya que las enfermedades cerebrales, estrechamente vinculadas con la edad, son el grupo de patologías que genera los mayores costos tanto a nivel económico como social. En Europa, más de 127 millones de personas están afectadas, generando gastos cercanos al billón de euros anuales; en particular, los costes asociados a las demencias, mayoritariamente ligadas al envejecimiento, representan el 1% del PIB mundial.

2. OBJETIVOS DE LA PTI NEUROAGING.

Los objetivos de la Plataforma se pueden resumir en 3 aspectos fundamentales:

a. *Comprender mejor los mecanismos relevantes de neurodegeneración y declive funcional asociados al envejecimiento.* Este objetivo propone la implementación de varias acciones interdisciplinarias de investigación fundamental sobre envejecimiento normal y patológico, coordinadas desde el Centro Internacional de Neurociencia Cajal (CINC), del CSIC, en conexión directa con sus ejes concurrentes de investigación, con el fin de proporcionar una respuesta global a los déficits cognitivos intensificados con la edad. Las alteraciones relacionadas con el envejecimiento comparten mecanismos fundamentales como la epigenética, el daño a macromoléculas, el metabolismo y la proteostasis, entre otros, que suelen converger y contribuyen a la aparición de las patologías. Por ello, es prioritario avanzar en el conocimiento de estos principios generales, ya que ayudan a comprender mejor los fenómenos, sean patológicos o no, que están vinculados al neuroenvejecimiento. Los programas de investigación que abarca este objetivo deben proporcionar los conocimientos básicos necesarios para la comprensión del envejecimiento cerebral y sus patologías, poniendo éstos a disposición de programas de prevención y diseño de terapias para el tratamiento de enfermedades tan devastadoras como son las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson, otras demencias seniles, e incluso los comportamientos adictivos, la depresión o la esquizofrenia.

b. *Desarrollo e integración de tecnologías de neurorehabilitación.* Con este objetivo se propone el desarrollo de infraestructuras que faciliten la creación y prueba de prototipos de soluciones robóticas, como exoesqueletos o prótesis, destinadas a asistir a personas con discapacidades físicas causadas por lesiones del sistema nervioso central o trastornos neurodegenerativos relacionados con el envejecimiento, con el objetivo de mejorar su funcionalidad y estado de salud. Estos dispositivos buscan abordar problemas biosanitarios derivados del envejecimiento que no pueden ser solucionados mediante terapias convencionales basadas en medicamentos. Igualmente, la creación de robots asistenciales vestibles requiere tecnología innovadora e interdisciplinaria, combinando conocimientos de Neurociencia, Robótica, Biomecánica, Control Automático, Modelado Computacional, Aprendizaje Automático e Inteligencia Artificial, entre otras áreas. Se plantea, así, el desarrollo de la robótica asistencial, generando tanto la tecnología necesaria como estrategias destinadas a fortalecer la capacidad asistencial del sistema de salud.

c. *Reducir el declive funcional mediante la promoción de hábitos saludables.* El análisis de cómo la inflamación crónica y la microbiota influyen en los procesos cognitivos del cerebro envejecido es igualmente relevante. Por ello, se pretende contemplar enfoques complementarios que puedan contribuir a reducir el deterioro funcional, promoviendo hábitos de vida saludables, buscando nuevos biomarcadores para un diagnóstico temprano y identificando nuevas dianas que puedan ser tratadas con compuestos protectores diseñados específicamente para este fin. Asimismo, es fundamental entender los mecanismos esenciales que regulan la supervivencia o la muerte de las neuronas, como la autofagia, y encontrar maneras de mitigar la inflamación crónica que inevitablemente contribuye al incremento de la muerte celular. Tanto los estudios ómicos como los de imagen han demostrado ser valiosos en la identificación de biomarcadores capaces de predecir la fragilidad y el deterioro funcional asociados al envejecimiento. Así, esta estrategia debe llevar a combinar prevención y tratamiento, y podría representar un enfoque más efectivo para tratar las demencias y el deterioro cognitivo en personas mayores. La iniciativa también prevé el desarrollo de herramientas que permitan caracterizar el envejecimiento cerebral a nivel molecular, genético y celular.

El propósito final de estas medidas es identificar vías de mejora significativa de la calidad de vida de una población cada vez más envejecida. Para ello, se busca desarrollar y aplicar los más recientes avances en técnicas moleculares y genéticas que permitan abordar los problemas neurológicos asociados al envejecimiento, tanto en su forma fisiológica como patológica, complementando estos avances con soluciones robóticas asistenciales y de neurorrehabilitación. Igualmente, otro aspecto que contempla NeuroAging es la evaluación del impacto social de los resultados obtenidos en su entorno que ayuden a determinar y redefinir las líneas estratégicas y incluye en su organización a grupos especializados en el estudio de esos aspectos sociales.

3. GRUPOS Y CENTROS INTEGRADOS EN LA PTI NEUROAGING.

La PTI NeuroAging está en la actualidad compuesta por 32 Grupos de Investigación que agrupan a más de 120 investigadores/as que trabajan independientemente pero con acciones conjuntas. Todos los grupos integrantes de la Plataforma, indicados a continuación, pertenecen a centros de investigación de referencia de CSIC:

Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” (CBM):

- Dr. Jesús Ávila (Función y disfunción de Tau en la enfermedad de Alzheimer)
- Dra. Paola Bovolenta (Morfogénesis y neurodegeneración del Sistema Nervioso Central en vertebrados)
- Dr. Carlos Dotti (Plasticidad y sobrevivencia cerebral durante el envejecimiento)
- Dra. Dolores Ledesma (Función de los lípidos en la fisiología y patología neuronal)

Centro de Ciencias Humanas y Sociales (CCHS)

- Dr. Diego Ramiro (Estudios de mortalidad y la salud, análisis demográfico, demografía histórica y estudios longitudinales)
- Dr. Vicente Rodríguez (Aspectos del envejecimiento de la población española y sus consecuencias sociales)

Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura (CEBAS)

- Dr. Juan Carlos Espín y Dr. Francisco A. Tomás-Barberán (Calidad, Seguridad y Bioactividad de Alimentos Vegetales)

Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL)

- Dra. Victoria Moreno (Biotecnología Enológica Aplicada)

Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA)

- Dra. Yolanda Sanz (Ecología Microbiana, Nutrición y Salud)

Centro de Investigaciones Biológicas “Margarita Salas” (CIB)

- Dra. Patricia Boya (Laboratorio de Autofagia)
- Dra. Ana Martínez Gil (Química Médica y Biológica traslacional)
- Dr. José María Sánchez-Puelles (Metabolismo Energético y Desarrollo de Fármacos)

Instituto Cajal (IC)

- Dr. José María Frade (Generación y Degeneración Neuronal en Vertebrados)
- Dra. Liset Menéndez de La Prida (Circuitos Neuronales)
- Dra. Rosario Moratalla (Neurobiología de los Ganglios Basales)
- Dr. Juan Camilo Moreno (Neuro-Rehabilitación)

Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos (IFISC)

- Dr. Claudio Mirasso (Física Experimental de Sistemas Complejos)

Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (IIB)

- Prof. Mario Vallejo (Control molecular de la homeostasis metabólica)

Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB)

- Dra. Anna M. Planas (Investigación Cerebrovascular)

Instituto de Investigaciones Marinas (IIM)

- Dra. Isabel Medina (Química de Productos Marinos)

Instituto de Neurociencias (IN)

- Dr. Santiago Canals (Plasticidad de Redes Neuronales)
- Dra. Sandra Jurado (Neurobiología Celular y de Sistemas)
- Dra. M. Angela Nieto (Plasticidad Celular en Desarrollo y Enfermedad)
- Dra. Berta Sanchez-Laorden (Plasticidad Celular en Desarrollo y Enfermedad)
- Dr. José Pascual López-Atalaya (Plasticidad Celular y Neuropatología)
- Dr. José Vicente Sanchez-Mutt (Epi-Genómica Funcional del Envejecimiento y la Enfermedad de Alzheimer)
- Dra. Isabel Pérez-Otaño (Neurobiología de la Sinapsis)
- Dr. Ramón Reig (Procesamiento sensorio-motor en áreas subcorticales)

Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA)

- Dr. Jesús Martínez de la Fuente (Bio-Funcionalización de Nano-Partículas y Superficies)

Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA)

- Dr. Abelardo Margolles (Funcionalidad y Ecología de Microorganismos Beneficiosos)

Instituto de Robótica e Informática Industrial (IRI)

- Dr. Carme Torras Genís y Dr. Guillem Alenyà (Percepción y Manipulación)

4. REUNIONES DE LOS INVESTIGADORES DE LA PTI *NEUROAGING*.

Desde la creación de la PTI NeuroAging se han tomado medidas concretas para establecer sinergias entre los programas de investigación dirigidos a entender los procesos de envejecimiento y los programas más centrados en plasticidad neuronal y sináptica, memoria y aprendizaje, etc. Por ello, se organizaron dos reuniones en las que los grupos de investigación integrados inicialmente en esta PTI presentaron sus líneas de investigación y objetivos más primarios. La primera tuvo lugar en la sede central de CSIC de Madrid en 2021 y la segunda en la sede del CINC en Alcalá de Henares en 2022, a la que también asistieron investigadores internacionales que aportaron su visión al problema del neuroenvejecimiento. En el encuentro participaron más de 40 grupos de investigación, de 16 centros del CSIC, así como investigadores de otros organismos (CNIO, CNIC, Universidades de Minnesota Austin y Arizona en EEUU), y se abordaron, entre otros, temas como 1-la influencia de la salud cardiovascular en la enfermedad de Alzheimer; 2-los biomarcadores multimodales del envejecimiento cerebral; 3-dietas saludables y demencia; 4- la plasticidad celular en el cáncer cerebral; 5-los marcadores microgliales de inflamación y enfermedades neurodegenerativas; 6-los ritmos cerebrales en los procesos de envejecimiento, así como los modelos de predicción de los procesos de envejecimiento.



5. HITOS CONSEGUIDOS EN LA PTI+ *NEUROAGING*.

Ante todo, la PTI+ ha servido de punto de encuentro para la generación de nuevas ideas colaborativas entre investigadores, sin relación científica previa. Esto se ha transformado ya en proyectos de investigación colaborativos concretos financiados en convocatorias competitivas. Dos proyectos (GeroE2F4DN y CLiMB-Out) representan un ejemplo de las sinergias surgidas en el seno de la PTI+. Su objetivo es analizar el factor E2F4DN como agente geroterapéutico (José M^a Frade (IC) e Isabel Medina (IIM)), por un lado, o estudiar acciones para limitar la obesidad infantil (Yolanda Sanz (IATA), Isabel Medina (IIM), Victoria Moreno-Arribas (CIAL), Claudio Mirasso (IFISC), con la colaboración de la empresa IMDEA Food). Por otro lado, varios investigadores de la Plataforma se han asociado para desarrollar proyectos conjuntos en torno al papel de la plasticidad celular en la reparación del cerebro (Ángela Nieto (IN), José Vicente Sánchez-Mut (IN) y Berta Sánchez Laorden (IN) con la colaboración del investigador del University College London, UK, Roberto Mayor), o la plasticidad sináptica y su papel en la función circuital y el comportamiento (Juan Lerma (IN), Isabel Pérez Otaño (IN), Sandra Jurado (IN), Ramón Reig (IN), con la colaboración de John Wesseling (IN), Julio Barbas (IN), José

Esteban (CBM) y Thomas Blanpied (University of Maryland, US)). En conjunto, estos proyectos han representado un retorno de más de 2.2M€.

En torno a las acciones de transferencia, hay que hacer notar el registro de dos patentes. Una patente internacional licenciada a la industria farmacéutica referente a nuevos métodos para diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades de almacenamiento lisosomal (M.D. Ledesma (CBM)). Otra sobre el uso del ICI-118,551 en gliomas (J.M. Sánchez-Puelles (CIB)).

Uno de los objetivos estratégicos y de financiación principal de la Plataforma NeuroAging ha sido el equipamiento y puesta en marcha del Centro Internacional de Neurociencias Cajal (CINC, CSIC). El CINC se proyecta con la misión de convertirse en un centro de excelencia y referencia mundial de investigación en Neurociencias, con el fin de proporcionar conocimientos básicos para la comprensión del cerebro y el comportamiento, y de poner estos conocimientos a disposición de programas de prevención y diseño de terapias para hacer frente a las enfermedades cerebrales más devastadoras, contribuyendo así al bienestar de las personas.

Una segunda infraestructura planificada dentro de la estrategia de la Plataforma ha sido desarrollar el Laboratorio Abierto de Robótica Asistencial (LabORA) en el Instituto de Robótica e Informática Industrial (IIRI) (Carme Torras y Guillem Alenyà). Su objetivo es potenciar el envejecimiento saludable y la vida independiente. En este sentido, se ha potenciado la robótica asistencial para generar nuevas tecnologías, identificar necesidades sociosanitarias, dinamizar el tejido industrial en el ámbito de la salud, física y mental, los cuidados y la rehabilitación.

6. EL FUTURO DE LA PTI *NEUROAGING*.

Sin duda, el impacto científico y social de esta PTI+ está catalizado por la creación de dos importantes infraestructuras: el CINC y el Laboratorio Abierto de Robótica Asistencial (LabORA). La relevancia de éstas seguirá creciendo a medio y largo plazo.

Así mismo, las sinergias generadas en el marco de NeuroAging a pesar de su corta andadura son de gran importancia y continuarán desarrollándose en el futuro. Por un lado, la colaboración entre grupos de investigación interdisciplinarios ha resultado en proyectos financiados, como ya se ha indicado, así como en varias publicaciones conjuntas. Por otro lado, los vínculos establecidos entre los equipos de investigación y empresas de diversos sectores (tecnológicos, farmacéuticos, alimentarios, entre otros) ha de cristalizar en alianzas venideras.

Es de notar que un gran componente de esta PTI se centra en la investigación fundamental de procesos biológicos asociados al envejecimiento. Esto no tiene traslación rápida, pero redundante en el entendimiento holístico del neuroenvejecimiento tan urgente como necesario. Ahora, la PTI+ NeuroAging comienza una nueva etapa. En primer lugar, cambia de coordinadores, haciéndose cargo José María Frade (IC) e Isabel Medina (IIM) de su coordinación. La nueva coordinación ha de redefinir parte de los objetivos de esta PTI y sus estrategias. Igualmente, tras esta etapa inicial, ha de incorporar a más investigadores (muchos han expresado ya su deseo de unirse a la PTI) abriendo el horizonte a nuevos temas, cumpliendo con el objetivo inicial de realizar un abordaje holístico del problema del envejecimiento desde la I+D+i.