

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Especial Premio FBBVA Fronteras del Conocimiento en Biomedicina 2013

La epigenética controla el desarrollo del sistema nervioso a partir de las células madre



Marian Martínez-Balbás
Instituto de Biología Molecular de Barcelona, CSIC

Biografía

Marian Martínez-Balbás, Doctora por la Universidad Politécnica de Barcelona, es Investigadora Científica del CSIC en el Instituto de Biología Molecular de Barcelona. Su actividad investigadora se ha centrado en el estudio de la estructura y la función de la cromatina a diferentes niveles. Como predoctoral, analizando diferentes conformaciones del DNA. Durante su primer período postdoctoral en los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de USA, participando en la identificación y caracterización de los primeros complejos remodelantes de la cromatina. En una segunda etapa postdoctoral en el Wellcome/CRC Institute en Cambridge (UK), estudiando la contribución de las modificaciones postduccionales de las histonas en la actividad del DNA. Desde su incorporación al Instituto de Biología Molecular de Barcelona-CSIC sus líneas de investigación giran en torno al estudio del papel de los factores epigenéticos, sobretudo modificación de las histonas, en el desarrollo, especialmente en neurogénesis.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Las células madre pluripotentes son capaces de generar todas las células especializadas del sistema nervioso, que aún teniendo el mismo contenido genético ejercen funciones totalmente diferentes. Esto es posible gracias a que los factores epigenéticos dirigen su camino hacia su destino final que es siempre plástico y modulable.

Summary

The embryonic stem cells are capable to generate the different types of specialized neural cells. Although they have the same genetic material, they play different and specialized functions. The epigenetic regulators make this possible showing the way to the stem cells towards their final destiny that it is always plastic and versatile.

El desarrollo del sistema nervioso es un proceso extremadamente preciso que implica numerosos pasos de especificación y diferenciación celulares. En primer lugar, las células madre embrionarias pluripotentes (que en potencia pueden diferenciarse a todos los tipos celulares) han de especificarse a un fenotipo neural generando las células madre neurales. Estas a su vez van a dar lugar a los diferentes tipos de células que forman el sistema nervioso (neuronas, astrocitos y oligodendrocitos) mientras mantienen su capacidad de dividirse (Guillemot, 2005). Durante

este proceso complejo, las células van perdiendo potencial de elección y diferenciación al tiempo que adquieren la identidad característica del nuevo tipo celular generado. ¿Cómo tiene lugar este proceso? ¿Cómo células con el mismo contenido genético terminan con identidades y funciones diferentes? Este proceso ocurre porque cada tipo celular expresa una combinación de genes determinada. Para comprender el desarrollo, es entonces fundamental entender cómo se establecen los perfiles de expresión génica propios de cada tipo neural. Lo que sabemos en la actualidad es que la expresión de los genes está controlada por la acción conjunta de señales del desarrollo, factores de transcripción específicos neurales y factores epigenéticos (Figura 1). Las familias de factores de transcripción que regulan el desarrollo del sistema nervioso se conocen bastante bien desde hace algunos años, sin embargo se sabe todavía poco de los reguladores epigenéticos que permiten a estos factores de transcripción controlar la expresión de los genes diana. Pero, ¿qué son los factores epigenéticos? Históricamente, epigenética se ha definido como cambios en la expresión de los genes que no están codificados en la secuencia de los mismos (Allis, et al. 2009). El DNA, el material genético, está enrollado alrededor de las histonas formando nucleosomas que son las unidades constituyentes de la cromatina. Durante mucho tiempo los nucleosomas se consideraron como meros soportes necesarios

para la compactación del DNA en el pequeño núcleo celular, pero fue a finales de los años 80 cuando se mostró que tenían una función reguladora de la transcripción (Lorch, et al. 1988). La cromatina es entonces altamente plástica y puede activarse o repimirse en respuesta a señales, especialmente a señales del desarrollo. Los cambios en la estructura de la cromatina que permiten esta plasticidad son provocados por factores epigenéticos; los más estudiados son la metilación del DNA y las modificaciones postraduccionales de las histonas (Kouzarides et al., 2007). Ambos controlan los programas transcripcionales en cada célula, por ello juegan un papel esencial en el desarrollo. En los últimos años se ha avanzado mucho en la caracterización de los enzimas que modifican el DNA y las histonas. Estos estudios han mostrado que en particular la metilación de determinados residuos de la histona H3 es un factor esencial, tanto para determinar el destino neural de las células madre como para especificar los diferentes tipos de células neurales. Como ejemplo para ilustrar este papel podemos mencionar que la metilación de la histona H3 introducida por el enzima conocido como EZH2 en células madre embrionarias mantiene silenciados una gran cantidad de genes reguladores de la

diferenciación neural, permitiendo a las células madre mantener la pluripotencia y continuar proliferando. Durante la diferenciación de las células madre embrionarias a líneas neurales, esta metilación disminuye en los genes neurales, permitiendo su expresión. Más tarde en el desarrollo, durante la transición entre el ciclo neurogénico y el astrogénico de las células neurales, los niveles de H3 metilada en el gen llamado Neurogenina 1 se elevan, y los de acetilación (marca asociada a activación transcripcional) disminuyen, reprimiendo de esta forma este gen y permitiendo así la transición de neuronas a astrocitos. En realidad, el establecimiento de las líneas neurales es el resultado de la combinación de diferentes agentes epigenéticos que actúan coordinada y secuencialmente modulando la cromatina para establecer un patrón característico y propio de cada tipo celular.

Pero la epigenética además de ser esencial en el desarrollo temprano del sistema nervioso también es responsable de la plasticidad de las neuronas adultas y de la capacidad de adaptar nuestras conductas y funciones a los diferentes estímulos externos (Ronan et al., 2013). La importancia de estos reguladores epigenéticos queda reflejada en el hecho de que alteraciones de componentes de la maquinaria

epigenética conducen a enfermedades mentales, muchas relacionadas con el desarrollo, como retraso mental, autismo o síndrome de Kleefstra (asociada a cambios en la metilación de la histona H3) y otras con el funcionamiento del sistema nervioso como Alzheimer o Huntington (asociadas a alteraciones en la metilación y acetilación de H3). Los investigadores en epigenética trabajamos convencidos de que la completa elucidación de la función de los reguladores epigenéticos en neurobiología abrirá nuevas puertas y generará nuevas herramientas para el tratamiento de enfermedades mentales especialmente aquellas asociadas al neurodesarrollo. Además nos llena de optimismo pensar que nuestro cerebro es plástico, de forma que el entorno y nuestros hábitos lo modulan cada día y que por lo tanto tenemos en nuestras manos la posibilidad de intervenir para mantenerlo en "buena forma".

Referencias

1. Allis CD, Jenewin T, Reinberg D, Caparros ML. Epigenetics. Cold Spring Harbor. nueva York: Cold Spring Harbor Lab Press 2009
2. Guillemot F (2005) Cellular and molecular control of neurogenesis in the mammalian telencephalon. Curr Opin Cell Biol 17:639-647
3. Kouzarides T (2007) Chromatin modifications and their function. Cell 128:693-705
4. Lorch Y, LaPointe JW, Kornberg RD (1988) On the displacement of histones from DNA by transcription. Cell 55:743-744
5. Ronan JL, Wu W, Crabtree GR (2013) From neural developmenyt to cognition: unexpected roles for chromatin. Nat Rev Genet 14:347-359

Figura. Factores que contribuyen a la especificación de las células neurales.

