

Identifican las proteínas responsables de que las neuronas mantenga su identidad a lo largo de la vida

- Hasta ahora se desconocía qué hace que una neurona siga siendo neurona durante toda la vida.
- Ahora un estudio del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC ha resuelto este interrogante al identificar de manera concluyente a las proteínas CBP y p300 como salvaguardias clave del destino de cada célula y proporcionar información acerca de los mecanismos que preservan la identidad neuronal a lo largo de la vida.
- Michal Lipinski, Rafael Muñoz-Viana y Beatriz del Blanco son los autores principales de este equipo multidisciplinar integrado por 14 investigadores coordinados por el doctor Ángel Barco.

25/5/2020.- El mantenimiento de la identidad de las neuronas a lo largo de la vida, o lo que es lo mismo, de su aspecto y funciones características, depende de dos factores epigenéticos denominados CBP y P300, según acaba de descubrir un equipo liderado por el doctor Ángel Barco, del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC, en Alicante.

Las proteínas CBP y P300 son los dos únicos miembros de la familia de las acetiltransferasas de lisina tipo 3 (KAT3). Actúan a nivel epigenético, es decir, introduciendo modificaciones químicas en el ADN sin alterar su secuencia, lo que permite aumentar la expresión de determinados genes.

En este trabajo, que acaba de publicar la revista Nature Communications, se demuestra cómo al eliminar simultáneamente a CBP y p300 en el cerebro de ratones, las neuronas pierden en pocos días sus conexiones sinápticas y su capacidad de responder a estímulos eléctricos, características necesarias para la funcionalidad del cerebro.

En ausencia de estas dos proteínas, las neuronas pasan a un estado indiferenciado, a “una especie de limbo celular”, pero no mueren. “Nos sorprendió que las células siguieran vivas. Esto se debe a que el programa de supervivencia celular, que llevan a cabo otros genes llamados de mantenimiento, no depende de las proteínas CBP y p300”, explica el doctor Barco.

El equipo dirigido por Angel Barco ha demostrado que la eliminación conjunta de ambas proteínas en las neuronas excitadoras del cerebro anterior de ratones adultos conduce en pocos días a una severa disminución de la capacidad para coordinar movimientos

(ataxia), retracción de las dendritas y reducción de la actividad eléctrica de las neuronas. Paralelamente, a nivel molecular tiene lugar una disminución de la regulación de los genes de las neuronas.

Cada tipo de célula del organismo tiene un patrón de expresión génica característico, regulado a nivel epigenético, que determina su identidad y permite la existencia de la diversidad de tejidos y órganos. “Gracias a que expresan distintos genes, una neurona tiene unas características y realiza unas funciones distintas de un hepatocito en el hígado o un leucocito en la sangre”, aclara el doctor Ángel Barco.

Uno de los grandes interrogantes era cómo mantienen las células su identidad de una generación a la siguiente. Y en el caso de las neuronas, a lo largo de toda la vida, ya que estas células del cerebro no se dividen para dar lugar a otras nuevas, salvo un número muy reducido de ellas, localizado en lugares muy concretos del cerebro.

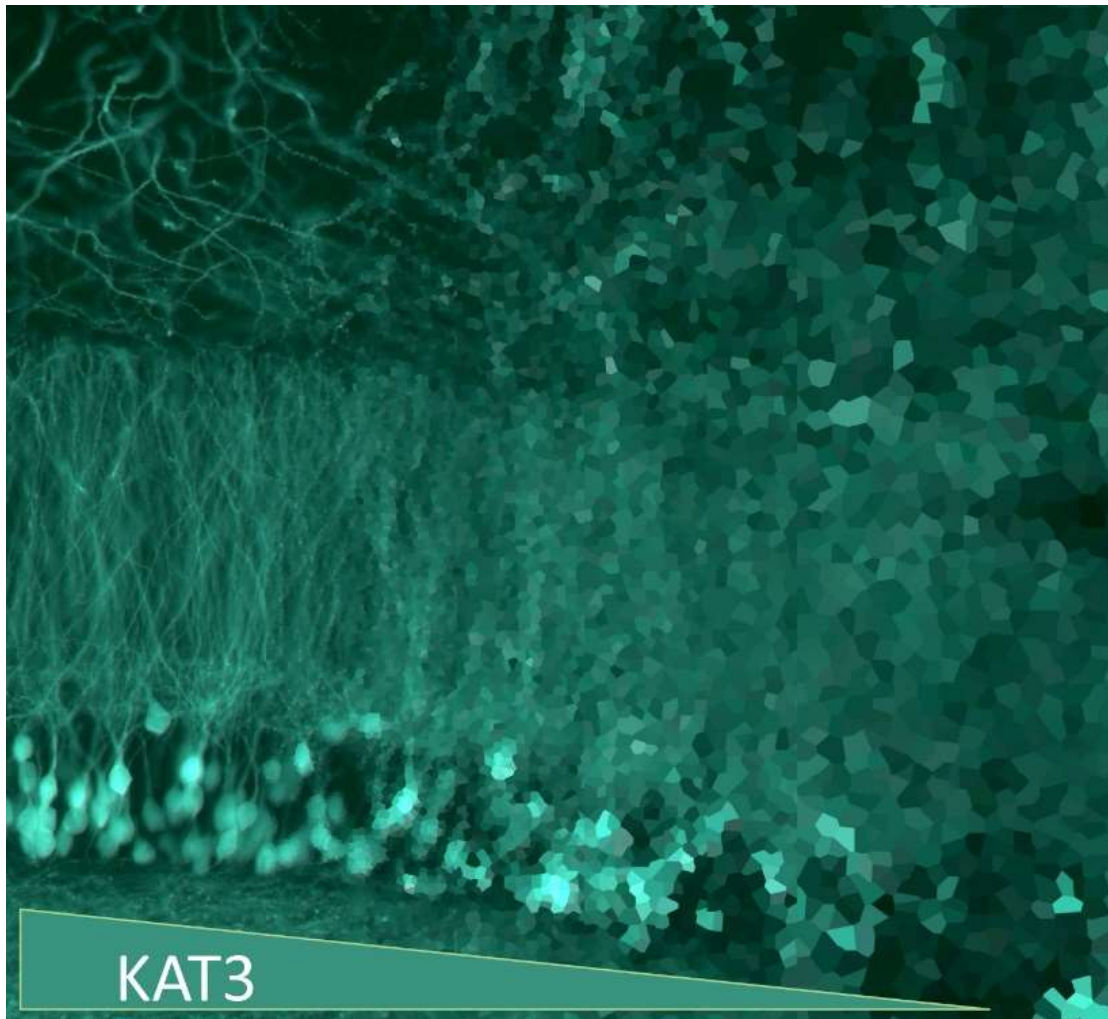
Lo que sí se sabía con anterioridad es que las proteínas CBP y P300 participan activamente en el proceso de diferenciación celular, por el que cada tipo de célula adquiere su morfología y funciones específicas, es decir su identidad. Y lo que ha demostrado ahora este trabajo liderado por el doctor Ángel Barco es que precisamente estas dos proteínas son también las responsables de que esa identidad celular se mantenga a lo largo de toda la vida de las neuronas.

“La mayor parte de lo que sabemos sobre la reprogramación y el mantenimiento del destino celular proviene de estudios de la división celular, pero todavía no sabíamos qué hace que una neurona siga siendo una neurona durante toda la vida del individuo. Este estudio identifica de manera concluyente a las acetiltransferasas de lisina CBP y p300 como salvaguardias clave del destino celular y proporciona una visión esencial sobre cómo se preserva la identidad neuronal a lo largo de toda la vida”, detalla Ángel Barco

Se sabe desde hace tiempo que estas dos proteínas están vinculadas a algunos cánceres. Además, cuando los genes que codifican para una de ellas (CBP, y en menor medida p300) están mutados, da lugar a un síndrome denominado de Rubinstein-Taybi, asociado a discapacidad intelectual y a comportamientos del espectro autista.

Estas proteínas también podrían jugar un papel importante en el envejecimiento, como explica el doctor Barco: “Aunque una pérdida de identidad tan dramática como la que observamos en nuestro modelo, en el que eliminamos estas dos proteínas al mismo tiempo, no se da de forma natural, el envejecimiento y las patologías asociadas al mismo creemos que tienen que ver con un deterioro del epigenoma y una pérdida parcial de identidad de algunos tipos celulares, incluidas las neuronas”.

Enlace al vídeo explicativo: <https://youtu.be/JEY8L5YF2Ps>



La pérdida combinada de CBP y p300 (denominadas de forma conjunta como KAT3) tiene efectos graves en la morfología neuronal, las propiedades eléctricas y la expresión de los genes, lo que a su vez **dificulta la actividad de los circuitos y el comportamiento en los ratones afectados**. Esto se ha representado artísticamente en esta imagen de las neuronas del giro dentado como una pérdida progresiva de resolución de izquierda a derecha, donde aparecen pixeladas, que ocurriría en paralelo a una reducción en los niveles de las proteínas CBP y p300.

Enlace al artículo de Nature Communications: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16246-0>