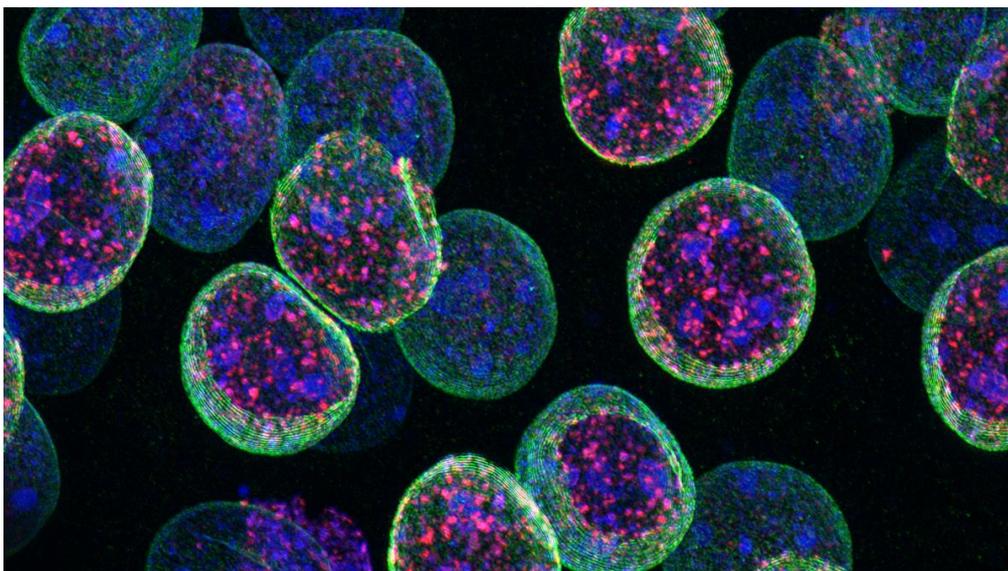


València, 7 de marzo de 2024

## Un estudio del Instituto de Neurociencias determina el papel de la proteína Kdm1a para mantener la identidad de las neuronas

- La identidad de una célula determina su morfología y funciones durante su vida. Estudiar los mecanismos que la mantienen es crucial para entender las enfermedades raras y neurodegenerativas
- El trabajo, publicado en ‘Nature Communications’, sugiere que el envejecimiento natural, tanto en ratones como en humanos, produce los mismos defectos que la falta de la proteína Kdm1a



Neuronas del cerebro de ratones adultos en los que se marcan en la cromatina (en azul), la envoltura nuclear (en verde) y regiones silenciadas de la cromatina (en rojo). Créditos: IN (CSIC-UMH).

Los procesos epigenéticos permiten crear distintos tipos celulares a partir de un único genoma. Durante el desarrollo, los distintos tipos de células se caracterizan y diferencian porque son capaces de expresar ese mismo genoma de maneras distintas. Sin embargo, un aspecto menos conocido de este proceso es cómo las células mantienen esa diferenciación a lo largo del tiempo. Un estudio liderado por el laboratorio Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal, que dirige Ángel Barco en el Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, ha determinado que la proteína Kdm1a juega un importante papel en la conservación de la identidad de las neuronas.

Las neuronas son células que tienen una estructura nuclear muy particular, porque una vez que se forman durante el desarrollo nunca vuelven a dividirse. Por ello, tienen unas funciones claramente definidas que mantienen a lo largo de toda su vida. Esto es lo que se conoce como identidad neuronal: “La identidad está dada por lo que se hace y por lo que no se hace. A nivel epigenético, esto se traduce en los genes que se expresan, pero también en los que no se expresan” explica **Ángel Barco**.

Los resultados de este estudio, publicado en la revista *Nature Communications*, demuestran que eliminar Kdm1a en las neuronas del cerebro anterior en un modelo de ratón adulto provoca que comiencen a expresarse genes que normalmente no se deberían expresar en las neuronas, lo que compromete su identidad porque altera sus funciones. Los investigadores comprobaron que, en los ratones ancianos que mantienen la proteína, también se produce la activación de genes observada en los ratones que han perdido Kdm1a. Esto indica que el envejecimiento natural reproduce los mismos defectos que la falta de Kdm1a, aunque a menor escala, por lo que comprobaron que eliminar esta proteína acelera el envejecimiento a nivel epigenético y altera la transcripción de genes.

### Correlación en humanos

Los expertos correlacionaron estos hallazgos con datos de humanos. Para ello, en colaboración con el investigador **José Vicente Sánchez Mut**, que lidera el laboratorio Epi-Genómica Funcional del Envejecimiento y la Enfermedad de Alzheimer en el IN, utilizaron una base de datos de personas de entre 50 y 80 años y comprobaron que también hay una correlación significativa en el aumento de la expresión de estos genes conforme las personas envejecen.

Además, este trabajo pone de manifiesto que la función represora de Kdm1a mantiene la separación entre los genes que deben expresarse y los que no a través de la estructura de la cromatina. Esta separación por “compartimentos” permite que se mantenga un orden durante toda la vida de la neurona, algo fundamental para mantener su identidad: “Sabemos que el desorden tiene consecuencias muy nocivas, tanto en envejecimiento como en discapacidad intelectual, porque difumina la barrera entre lo que se debe expresar y lo que no”, apunta **Beatriz del Blanco**, investigadora del IN y primera autora del artículo.

Para comprender el papel de Kdm1a en la compartimentalización, los investigadores llevaron a cabo un experimento, en colaboración con el investigador **Yijun Ruan**, del Jackson Laboratory For Genomic Medicine (EE.UU.), en el utilizaron una técnica que permite observar cómo el ADN se pliega dentro de las células, y cómo se ordena en tres dimensiones. Estos datos se contrastaron con imágenes obtenidas mediante técnicas microscópicas de súper resolución, y lograron comprobar que los genes reprimidos empiezan a expresarse porque las barreras que delimitan zonas activas e inactivas de la cromatina van desapareciendo.

El laboratorio que dirige Ángel Barco en el IN estudia cómo las enfermedades raras están ligadas a mutaciones en diversas proteínas epigenéticas. Las mutaciones en la proteína Kdm1a durante el desarrollo se han asociado un trastorno extremadamente raro de discapacidad intelectual conocido como Paladar hendido, retraso psicomotor, rasgos faciales distintivos y discapacidad intelectual (CPRF Syndrome). Por ello, los investigadores hacen hincapié en la importancia de estudiar las enfermedades raras para poder ampliar los límites del conocimiento que se tiene en este campo.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de la Agencia Estatal de Investigación, del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, y de la Fundació la Marató de TV3, entre otras entidades.

**Referencia:**

Del Blanco, B., Niñerola, S., Martín-González, A.M., Paraíso-Luna, J. Kim, M., Muñoz-Viana, R., Racovac, C., Sánchez-Mut, J.V., Ruan, Y. and Barco, A. (2024). ***Kdm1a safeguards the topological boundaries of PRC2-repressed genes and prevents aging-related euchromatinization in neurons.*** *Nature Communications*. DOI: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-45773-3>



Los investigadores del laboratorio Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal del IN. De izquierda a derecha, Carina Racovac Farinha, Beatriz del Blanco Pablos, Ángel Barco Guerrero, Juan Paraíso Luna y Sergio Niñerola Rives. Créditos: IN (CSIC-UMH).