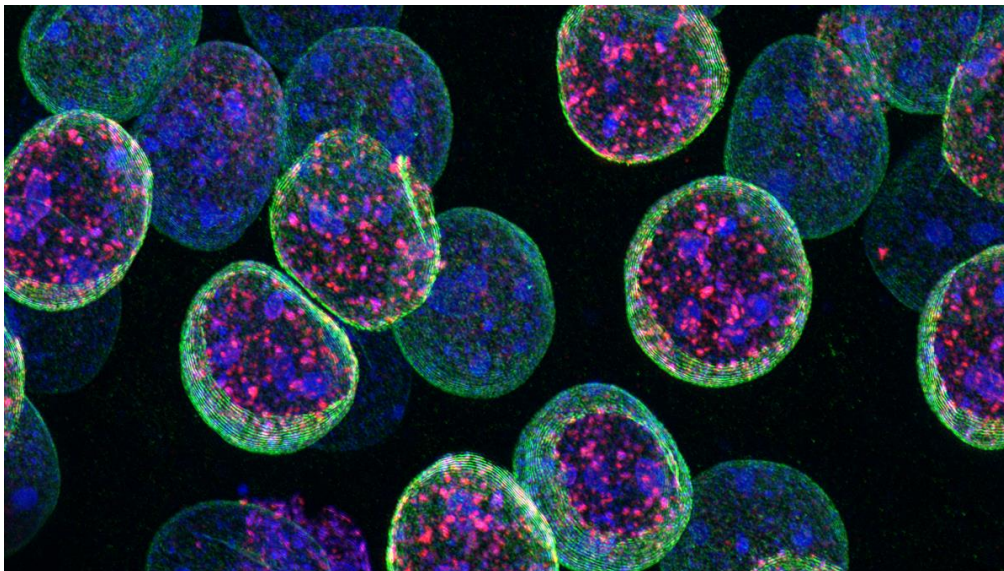


València, 7 de març de 2024

Un estudi de l'Institut de Neurociències determina el paper de la proteïna Kdm1a per a mantindre la identitat de les neurones

- La identitat d'una cèl·lula determina la seua morfologia i funcions durant la seua vida. Estudiar els mecanismes que la mantenen és crucial per a entendre les malalties rares i neurodegeneratives
- El treball, publicat en 'Nature Communications', suggereix que l'envelliment natural, tant en ratolins com en humans, produeix els mateixos defectes que la falta de la proteïna Kdm1a



Neurones del cervell de ratolins adults en els quals es marquen en la cromatina (en blava), l'embolcall nuclear (en verd) i regions silenciades de la cromatina (en roig). Crèdits: IN (CSIC-UMH).

Els processos epigenètics permeten crear diferents tipus cel·lulars a partir d'un únic genoma. Durant el desenvolupament, els diferents tipus de cèl·lules es caracteritzen i diferencien perquè són capaces d'expressar eixe mateix genoma de maneres diferents. No obstant això, un aspecte menys conegut d'aquest procés és com les cèl·lules mantenen eixa diferenciació al llarg del temps. Un estudi liderat pel laboratori Mecanismes transcripcionals i epigenètics de la plasticitat neuronal, que dirigeix **Ángel Barco** a l'Institut de Neurociències (IN), centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i la Universitat Miguel Hernández (UMH) d'Elx, ha determinat que la proteïna Kdm1a juga un important paper en la conservació de la identitat de les neurones.

Les neurones són cèl·lules que tenen una estructura nuclear molt particular, perquè una vegada que es formen durant el desenvolupament mai tornen a dividir-se. Per això, tenen unes funcions clarament definides que mantenen al llarg de tota la seua vida. Això és el que es coneix com a identitat neuronal: “La identitat està donada pel que es fa i pel que no es fa. A nivell epigenètic, això es tradueix en els gens que s'expressen, però també en els quals no s'expressen” explica Ángel Barco.

Els resultats d'aquest estudi, publicat en la revista *Nature Communications*, demostren que eliminar Kdm1a en les neurones del cervell anterior en un model de ratolí adult provoca que comencen a expressar-se gens que normalment no s'haurien d'expressar en les neurones, la qual cosa compromet la seua identitat perquè altera les seues funcions. Els investigadors van comprovar que, en els ratolins ancians que mantenen la proteïna, també es produeix l'activació de gens observada en els ratolins que han perdut Kdm1a. Això indica que l'envelliment natural reproduceix els mateixos defectes que la falta de Kdm1a, encara que a menor escala, per la qual cosa van comprovar que eliminar aquesta proteïna accelera l'envelliment a nivell epigenètic i altera la transcripció de gens.

Correlació en humans

Els experts van correlacionar aquestes troballes amb dades d'humans. Per a això, en col·laboració amb l'investigador **José Vicente Sánchez Mut**, que lidera el laboratori Epi-Genòmica Funcional de l'Envelliment i la Malaltia d'Alzheimer a l'IN, van utilitzar una base de dades de persones d'entre 50 i 80 anys i van comprovar que també hi ha una correlació significativa en l'augment de l'expressió d'aquests gens conforme les persones envelleixen.

Además, aquest treball posa de manifest que la funció repressora de Kdm1a manté la separació entre els gens que han d'expressar-se i els que no a través de l'estructura de la cromatina. Aquesta separació per “compartiments” permet que es mantinga un ordre durant tota la vida de la neurona, una cosa fonamental per a mantindre la seua identitat: “Sabem que el desordre té conseqüències molt nocives, tant en envelliment com en discapacitat intel·lectual, perquè difumina la barrera entre el que s'ha d'expressar i el que no”, apunta **Beatriz del Blanco**, investigadora de l'IN i primera autora de l'article.

Per a comprendre el paper de Kdm1a en la compartimentalització, els investigadors van dur a terme un experiment, en col·laboració amb l'investigador **Yijun Ruan**, del Jackson Laboratory For Genomic Medicine (EUA), en el qual van utilitzar una tècnica que permet observar com l'ADN es plega dins de les cèl·lules, i com s'ordena en tres dimensions. Aquestes dades es van contrastar amb imatges obtingudes mitjançant tècniques microscòpiques de súper resolució, i van aconseguir comprovar que els gens reprimits comencen a expressar-se perquè les barreres que delimiten zones actives i inactives de la cromatina van desaparèixer.

El laboratori que dirigeix Ángel Barco a l'IN estudia com les malalties rares estan lligades a mutacions en diverses proteïnes epigenètiques. Les mutacions en la proteïna Kdm1a

durant el desenvolupament s'han associat un trastorn extremadament rar de discapacitat intel·lectual conegut com a Paladar hendido, retard psicomotor, trets facials distintius i discapacitat intel·lectual (CPRF Syndrome). Per això, els investigadors posen l'accent en la importància d'estudiar les malalties rares per a poder ampliar els límits del coneixement que es té en aquest camp.

Aquest treball ha sigut possible gràcies al finançament de l'Agència Estatal d'Investigació, del Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats, i de la Fundació la Marató de TV3, entre altres entitats.

Referència:

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>



Els investigadors del laboratori Mecanismes transcripcionals i epigenètics de la plasticitat neuronal de l'IN. D'esquerra a dreta, Carina Racovac Farinha, Beatriz del Blanco Pablos, Àngel Barco Guerrero, Juan Paraíso Luna i Sergio Niñerola Rives. Crèdits: IN (CSIC-UMH).