

València, 25 d'abril de 2024

## Revelen el mecanisme que evita els conflictes en l'activitat de les cèl·lules mare del cervell

- Aquesta descobriment de l'Institut de Neurociències (CSIC-UMH) suposa un avanç en la comprensió del funcionament d'aquestes cèl·lules, que tenen gran capacitat per a produir noves neurones
- Les cèl·lules mare del cervell són capaços d'expressar alhora gens de manteniment de la seua identitat i gens propis de les neurones que produeixen



Ángela Nieto i Juan Galcerán, professora d'investigació i investigador, respectivament, de l'Institut de Neurociències (IN, CSIC – Universitat Miguel Hernández). Crèdits: IN.

L'equip del laboratori Plasticitat Cel·lular en Desenvolupament i Malaltia, que dirigeix **Ángela Nieto** en l'Institut de Neurociències (IN), centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i la Universitat Miguel Hernández (UMH) d'Elx, ha descobert el mecanisme que permet a les cèl·lules mare del cervell adult expressar tant els gens de manteniment de la seua identitat com els de diferenciació neuronal sense que es produïsquen conflictes en l'activitat cel·lular. Ademés, el treball, publicat recentment en la revista *Nature Communications*, mostra que aquest mecanisme permet que les cèl·lules mare estiguen preparades per a diferenciar-se ràpidament.

Totes les cèl·lules d'un organisme tenen els mateixos gens, però la diferència entre les unes i les altres està en els gens que expressen i els que no. Això és el que es coneix com a 'identitat cel·lular', i determinarà les funcions de les cèl·lules al llarg de la seua vida. El cas de les cèl·lules mare cerebrals és molt particular, perquè expressen els gens que les mantenen com a cèl·lules mare, però també expressen altres gens que són propis de les neurones que produeixen.

Fins al moment, es desconeixia com era possible que, malgrat expressar tots dos tipus de gens, s'evitara el que es coneix com un 'conflicte de decisió', és a dir, que la cèl·lula no entenga si s'ha de convertir en una neurona o si s'ha de mantindre com una cèl·lula mare. No obstant això, els resultats d'aquest estudi, publicat recentment en la revista *Nature Communications*, han revelat el mecanisme que prevé que els gens de diferenciació es traduïsquen en les cèl·lules mare, resolent així el suposat problema del conflicte de decisions en les activitats de les diferents cèl·lules.

"Quan els gens es transcriuen, generen ARN missatgers que després es tradueixen en proteïnes, les efectores de les funcions cel·lulars. Perquè aquest procés es produïska es requereix que eixos missatgers isquen del nucli de la cèl·lula i vagen al citoplasma per a traduir-se correctament", apunta **Ainara González-Iglesias**, primera autora de l'article. Els experts van descobrir que la clau està en el fet que els ARN missatgers dels gens de les cèl·lules mare eixien del nucli per a traduir-se a proteïnes, mentre que els missatgers dels gens neuronals es quedaven retinguts en el nucli. "Per això les cèl·lules continuaven mantenint la seua condició de cèl·lules mare", explica.

### Un interruptor de doble sentit

Quan les cèl·lules mare han de diferenciar-se per a donar lloc a neurones, el mecanisme funciona de la mateixa manera. **Ángela Nieto** explica que, en eixe cas, "són els missatgers dels gens de manteniment de cèl·lules mare els que es queden retinguts en el nucli i, per tant, no poden traduir-se a proteïnes i realitzar la seua funció". Encara que tots dos tipus de gens estiguen expressats a cada moment, "sempre es queden retinguts els missatgers dels quals no han de funcionar", destaca la investigadora, que recalca: "Aquest mecanisme, no sols ajuda a les cèl·lules a no tindre un conflicte de decisió, sinó que, a més, permet tindre la maquinària preparada per a poder diferenciar-se immediatament quan reben el senyal per a fer-ho".

Les cèl·lules mare tenen la capacitat de regenerar teixits i, a pesar que en el cas del cervell humà no se sap amb certesa fins a quin punt contribueixen a la regeneració cerebral en l'adult, la investigadora assenyala que el correcte funcionament d'aquest mecanisme és fonamental, perquè en cas contrari podria produir-se una diferenciació neuronal prematura, que dificultaria l'adequat funcionament del sistema nerviós.

### Col·laboració nacional

Aquesta investigació s'ha realitzat amb la col·laboració del laboratori que dirigeix **Isabel Fariñas**, experta en cèl·lules mare, a l'Institut de Biotecnologia i Biomedicina de la

Universitat de València i del laboratori que dirigeix **Juan Valcárcel**, expert en mecanismes de processament de l'ARN, al Centre de Regulació Genòmica de Barcelona. Per a dur-la a terme han estudiat la zona subventricular del cervell del ratolí adult, ja que es tracta d'una regió que presenta una població molt àmplia de cèl·lules mare. Estudiant eixa zona van poder comprovar que el mecanisme de retenció en el nucli té a veure amb la falta d'una modificació de l'ARN que es diu metilació, que indueix l'eliminació dels introns, uns fragments de l'ARN missatger que han d'eliminar-se perquè isquen del nucli i es traduïsquen les proteïnes.

A través de la hibridació *in situ*, una tècnica que permet veure l'ARN missatger en el teixit mitjançant l'ús de sondes marcades, van ser capaces d'observar detalladament com l'ARN missatger quedava retingut en el nucli. Va ser precisament l'ús d'aquesta tècnica, àmpliament utilitzada en el laboratori que dirigeix Àngela Nieto a l'IN, la qual cosa va permetre als investigadors identificar el mecanisme complet: "Encara que ara hi ha tècniques de seqüenciació més modernes, si no haguérem utilitzat la hibridació *in situ* no haguérem detectat el que estava succeint en el nucli de les cèl·lules", compte Ainara González-Iglesias.

Aquest treball ha estat possible gràcies al finançament del Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats; l'Institut de Salut Carles III; els Programes ISIC i PROMETEO de la Generalitat Valenciana; el Ministeri d'Educació, Cultura i Esports; el Programa Severo Ochoa per a Centres d'Excel·lència en Recerca i desenvolupament de l'Agència Estatal d'Investigació; el Consell Europeu d'Investigació (ERC); i el Programa Prop de la Generalitat de Catalunya.

**Referència:**

González-Iglesias, A., Arcas, A., Domingo-Muelas, A. et al. ***Intron detention tightly regulates the stemness/differentiation switch in the adult neurogenic niche.*** *Nat Commun* 15, 2837 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47092-z>

Enllaç al video de la notícia: [Enllaç](#).