

Madrid, martes 10 de septiembre de 2019

Descripción de la huella epigenética que las experiencias cotidianas o enfermedades como la epilepsia dejan en las neuronas

- Un estudio internacional analiza los cambios en la organización del material genético de las neuronas desencadenados por la activación neuronal
- El trabajo, realizado en roedores y publicado en 'Nature Neuroscience', revela nuevos mecanismos moleculares que contribuyen a la plasticidad del cerebro adulto

Un estudio internacional liderado por investigadores del Instituto de Neurociencias, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández, en Alicante, ha analizado los cambios en la organización del material genético de las neuronas desencadenados por la activación neuronal tanto en un contexto patológico (epilepsia) como fisiológico (aprendizaje y formación de recuerdos). Los resultados muestran que algunos de estos cambios son estables y pueden ser detectados incluso días después de la activación neuronal, como una forma de memoria genética de la activación pasada.

El trabajo, llevado a cabo en roedores y publicado en la revista *Nature Neuroscience*, revela nuevos mecanismos moleculares que contribuyen a la plasticidad del cerebro adulto. Los cambios iniciados por la activación neuronal son más complejos y actúan a más niveles de lo que se pensaba hasta ahora.

Estos hallazgos describen por primera vez los cambios que tienen lugar en el material genético de las neuronas excitadoras del hipocampo de ratones adultos cuando se activan. "Queríamos saber cómo la activación de una neurona cambia su propia respuesta futura, lo que constituye una forma de memoria celular esencial para la formación de recuerdos", explica el investigador Ángel Barco, del Instituto de Neurociencias. "Para ello hemos utilizado varias técnicas de neurogenómica que se aplican por primera vez en un cerebro intacto de ratón", precisa.

Los investigadores querían saber en concreto qué ocurre en una neurona que se activa cuando estamos en un contexto novedoso. "Esto es importante para la formación de la memoria, pero es muy difícil de abordar experimentalmente. Cuando centramos la atención en algo concreto se activa un grupo muy pequeño de neuronas distribuidas

de forma difusa en el cerebro y es difícil seleccionarlas y ver qué pasa en su interior”, añade Barco.

Un atajo para estudiar la memoria

Para simplificar, los investigadores han tomado un atajo. Han provocado una activación masiva de las neuronas del ratón, como ocurre en un proceso epiléptico, y han mirado los cambios que tienen lugar en la cromatina.

La cromatina es la forma altamente compactada en la que los casi dos metros de material genético (el ADN) se almacena en los diminutos núcleos de las células gracias a la acción de unas proteínas especiales llamadas histonas. Para hacernos una idea del grado de compactación de la cromatina, en la punta de un alfiler caben unos cien mil núcleos celulares.

“La ventaja con el modelo de epilepsia es que tenemos mucho material de partida. Es fácil tener 10 millones de células. Si queremos ir al modelo más complicado de memoria, solo nos van a funcionar las técnicas escalables con poco material de partida, porque en este caso, se trata de redes de neuronas formadas por unas 2.000 células”, aclara Barco.

“Con lo aprendido en la simulación de la epilepsia, hemos podido posteriormente confirmar estos cambios en una situación más cotidiana, como la activación de grupos de neuronas que tiene lugar en el cerebro de un ratón cuando explora un lugar nuevo”, añade.

Los investigadores vieron que en ambos casos se produce una “explosión” transcripcional. Es decir, una activación muy fuerte de genes concretos para producir proteínas. La transcripción es el primer paso de la expresión génica. Esta etapa consiste en copiar la secuencia de ADN de un gen en una molécula de ARN mensajero que posteriormente dará lugar a la formación de proteínas, que son las que realmente dirigen casi todos los procesos vitales.

La transcripción del material genético depende a su vez de los cambios que tienen lugar en la cromatina. El grado de compactación de esa cromatina y las interacciones entre regiones separadas de la misma contribuyen de forma decisiva a regular la transcripción y por tanto la expresión génica.

Este estudio demuestra que esa activación se asocia con un aumento en la accesibilidad y aparición de nuevas interacciones entre regiones separadas de la cromatina, necesarias para permitir la activación de los genes. “Los ajustes dinámicos y a gran escala de la topología del genoma observados probablemente contribuyen a la respuesta transcripcional rápida y coordinada asociada con la activación neuronal tanto en condiciones normales como patológicas”, explica el investigador Jordi Fernández-Albert, del Instituto de Neurociencias.

Estos cambios (denominados epigenéticos porque no afectan a la información contenida en el material genético sino a su expresión) pueden modificar de forma

duradera o permanente la expresión y la capacidad de respuesta futura de los genes implicados en la función cognitiva, representando así un tipo de memoria genómica.

Esta huella epigenética que persiste en la cromatina podría representar un substrato apropiado para cambios duraderos de la conducta, que podría participar en el establecimiento de memorias influyendo en la respuesta futura de las neuronas a los mismos estímulos que provocaron el cambio o a otros diferentes. Además, algunos de estos cambios duraderos podrían relacionarse con trastornos cerebrales como la epilepsia y la disfunción cognitiva.

El estudio ha contado con la participación de investigadores de la **Universidad de Emory**, en Atlanta (Estados Unidos).

Jordi Fernandez-Albert, Michal Lipinski, María T. Lopez-Cascales, M. Jordan Rowley, Ana M. Martin-Gonzalez, Beatriz del Blanco, Victor G. Corces and Angel Barco. **Immediate and deferred epigenomic signatures of in vivo neuronal activation in mouse hippocampus**. *Nature Neuroscience*. DOI: 10.1038/s41593-019-0476-2

CSIC Comunicación