

20 DE MAYO DE 2005

## Un gen mantiene a las células nerviosas en la vía de desarrollo apropiada

Las células troncales embrionarias tienen genomas idénticos y crecen en distintos tejidos, tales como el cardíaco, óseo y cerebral. Antes, los científicos creían que las diferencias entre los tipos de células se debían a varios grupos de genes que se activaban en el interior de las células en desarrollo. En aquel entonces, los estudios mostraban que las neuronas adultas tenían la particularidad de carecer de una proteína que desactiva de forma permanente a genes neuronales en el resto de las células del cuerpo.

Ahora resulta que, después de todo, las células nerviosas precursoras contienen la misma proteína represora. En efecto, la proteína dirige la compleja red de genes que transforma una célula troncal embrionaria en una célula nerviosa madura, según dicen investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI).

Este nuevo estudio, publicado en el número del 20 de mayo de 2005, de la revista *Cell*, se encuentra entre los primeros que rastrean un grupo de genes desde una célula troncal hasta una neurona diferenciada. También revela detalles fundamentales sobre la forma en la que las células troncales conservan plasticidad de desarrollo.

“Una sola proteína hace todo”, dijo Gail Mandel, investigadora del HHMI en la Universidad Estatal de Nueva York en Stony Brook. “Mantiene los genes totalmente desactivados en tejidos que no son neuronales, tales como la piel, donde uno nunca expresaría un gen neuronal. Pero también permite la elaboración completa del fenotipo neuronal a partir de la célula precursora”.

El estudio, realizado por la investigadora asociada del HHMI Nurit Ballas, quien es estudiante postdoctoral en el laboratorio de Mandel, podría adelantar la investigación de células troncales con el objetivo de comprender la reparación de heridas de la médula espinal o de substituir células cerebrales que funcionan incorrectamente en enfermedades neurodegenerativas. También podría proporcionar pistas sobre otras enfermedades, tales como el cáncer de pulmón de célula pequeña, en el que por error se hacen proteínas neuronales, o síndromes neurológicos, donde las proteínas neuronales producidas por cánceres podrían activar a las células inmunes para atacar el sistema nervioso.

El estudio se centra en una proteína llamada REST, que es la abreviatura en inglés de factor de transcripción de silenciamiento de RE1. Fue descubierta de forma independiente hace 10 años por el grupo de Mandel y un segundo equipo conducido por el investigador del HHMI, David J. Anderson, en Caltech. Mandel creó las siglas para describir la forma en la que REST silencia los genes nerviosos. También se conoce a la proteína por el nombre que Anderson le dio, factor silenciador restrictivo de neuronas (NRSF, por sus siglas en inglés).

Desde entonces, ellos y otros han encontrado que REST bloquea a los genes neuronales en otras células uniéndose al ADN y pegándose a otras moléculas, un arreglo que permanece intacto mientras las células no neuronales se diferencian en hígado, músculo y otros tejidos.

El nuevo estudio informa que REST utiliza un mecanismo de desactivación temporal diferente para dirigir el desarrollo neuronal. “Este estudio muestra que hay más de una forma de mantener reprimido un gen regulado por REST”, dijo Michael G. Rosenfeld, investigador del HHMI en la Universidad de California, en San Diego, quien junto a Victoria Lunyak que es investigadora asociada en su laboratorio, fue coautor de un comentario que acompaña al artículo en *Cell*.

REST mantiene a la cromatina de las neuronas embrionarias precursoras abierta y lista para la actividad genética, lo que difiere del ajustado empaquetado de genes nerviosos que se ve en otras células.

“REST mantiene el freno activado ligeramente hasta que un activador les dice a las células troncales embrionarias que es el momento de hacer una neurona”, dijo Mandel. La célula entonces activa la expresión de un conjunto de genes que coordina el desarrollo del sistema nervioso al quitar a REST en tres fases distintas, lo que termina con la desactivación del gen REST.

“La célula consigue librarse de toda la proteína sobrante, la extrae del ADN y se afecta así misma de forma tal que no puede hacer ARN”, dijo Mandel. “No podemos detectar a REST en la neurona diferenciada terminalmente”. Pero algunos socios moleculares de REST podrían seguir sintonizando la expresión génica de las neuronas maduras, dijo.

REST parece funcionar de forma global, uniéndose al inicio de tantos como 1.000 genes al mismo tiempo. La pérdida gradual de REST en neuronas en diferenciación probablemente orquesta una secuencia precisa de genes sensibles a distintos niveles de REST, especula Mandel.

REST ha sido un gen difícil de estudiar. La utilización de la tecnología de knock-out -técnica popular para determinar la función génica- no funciona para REST porque los ratones que carecen del gen mueren antes de nacer. Las células troncales embrionarias proporcionaron una forma para que Mandel pudiera evitar este problema. Inesperadamente, también revelaron formas fundamentales en las cuales las células troncales siguen siendo plásticas.

“Este artículo es como una historia completa, comienza con el nacimiento de una neurona y termina con la muerte de REST”, dijo Mandel.