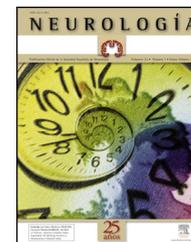


NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Mecanismos epigenéticos en el desarrollo de la memoria y su implicación en algunas enfermedades neurológicas

M.A. Rosales-Reynoso^a, A.B. Ochoa-Hernández^b,
C.I. Juárez-Vázquez^a y P. Barros-Núñez^{b,*}

^a División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

^b División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 16 de octubre de 2013; aceptado el 2 de febrero de 2014

PALABRAS CLAVE

Epigenética;
Memoria;
Plasticidad neuronal;
Genes y memoria;
Desarrollo de la memoria;
Modificación sináptica y memoria

Resumen

Introducción: Hoy en día se acepta que el sistema nervioso central adulto posee una enorme flexibilidad morfofuncional que le permite realizar procesos de remodelación estructural aún después de haber alcanzado su desarrollo y maduración. Además del enorme número de genes que participan en el desarrollo de la memoria, los diferentes mecanismos epigenéticos conocidos también han sido involucrados en procesos de modificación neuronal normal y patológica y, por ende, en los mecanismos de desarrollo de la memoria.

Desarrollo: Este trabajo fue llevado a cabo a través de una sistemática revisión de las bases de datos de publicaciones biomédicas sobre los aspectos genéticos y epigenéticos que participan en la función sináptica y la memoria.

Conclusiones: La activación de la expresión génica, en respuesta a estímulos extrínsecos, ocurre también en células nerviosas diferenciadas. La actividad neuronal induce formas específicas de plasticidad sináptica que permiten la formación y almacenamiento de la memoria a largo plazo. Los mecanismos epigenéticos tienen un papel crucial en los procesos de modificación sináptica y en la formación y desarrollo de la memoria. Alteraciones en estos mecanismos producen déficit cognitivo y de memoria en padecimientos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer y Huntington) así como en trastornos del desarrollo neurológico (síndrome de Rett, x-frágil y esquizofrenia). Los resultados obtenidos en diferentes modelos muestran, sin embargo, un escenario promisorio con tratamientos potenciales para algunos de estos padecimientos.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pbarros_gdl@yahoo.com.mx (P. Barros-Núñez).

KEYWORDS

Epigenetics;
Memory;
Neural plasticity;
Genes and memory;
Memory
development;
Synaptic modification
and memory

Epigenetic mechanisms in the development of memory and their involvement in certain neurological diseases

Abstract

Introduction: Today, scientists accept that the central nervous system of an adult possesses considerable morphological and functional flexibility, allowing it to perform structural remodelling processes even after the individual is fully developed and mature. In addition to the vast number of genes participating in the development of memory, different known epigenetic mechanisms are involved in normal and pathological modifications to neurons and therefore also affect the mechanisms of memory development.

Development: This study entailed a systematic review of biomedical article databases in search of genetic and epigenetic factors that participate in synaptic function and memory.

Conclusions: The activation of gene expression in response to external stimuli also occurs in differentiated nerve cells. Neural activity induces specific forms of synaptic plasticity that permit the creation and storage of long-term memory. Epigenetic mechanisms play a key role in synaptic modification processes and in the creation and development of memory. Changes in these mechanisms result in the cognitive and memory impairment seen in neurodegenerative diseases (Alzheimer disease, Huntington disease) and in neurodevelopmental disorders (Rett syndrome, fragile x, and schizophrenia). Nevertheless, results obtained from different models are promising and point to potential treatments for some of these diseases.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Por mucho tiempo se consideró que el cerebro de mamíferos adultos era un órgano incapaz de continuar con procesos de remodelación estructural luego de terminadas sus etapas del desarrollo. Tal concepto se aplicaba a todas las estructuras del sistema nervioso y en especial a las sinapsis. En los últimos años estos conceptos han cambiado drásticamente, al punto de aceptar que existe una enorme flexibilidad en la forma y función neuronal del cerebro adulto. Las neuronas y sinapsis sufren diversas formas de plasticidad estructural y funcional, permitiendo cambios profundos en la estructura cerebral íntima. Estos cambios son adaptables y generados principalmente por los patrones de actividad neuronal, que son a su vez estimulados por la experiencia sensorial tanto de fuentes internas como externas¹.

Los recientes descubrimientos de la biología del desarrollo mostraron que la activación de la expresión génica en respuesta a señales extracelulares, del tipo de los factores de crecimiento, ocurre también en células posmitóticas diferenciadas. La activación transcripcional en células maduras puede ser inducida por una variedad de estímulos extrínsecos, incluyendo algunos de los factores que activan la transcripción durante el desarrollo embrionario y fetal. En particular se ha demostrado que las neuronas pueden modificar la expresión de un grupo de genes en respuesta a estímulos de despolarización, lo cual permitió plantear la hipótesis que la actividad génica puede ser influenciada por la actividad sináptica normal.

La observación de que la actividad neuronal induce tanto los cambios adaptativos neuronales como los cambios en los patrones de expresión génica, sugieren que tal secuencia de eventos es el origen de formas específicas de plasticidad neuronal y específicamente sináptica. También se ha logrado demostrar que los mismos genes que son estimulados por la actividad sináptica funcionan también durante el

desarrollo del cerebro, lo que sugiere que la plasticidad, en todas las etapas del desarrollo cerebral, utiliza mecanismos y maquinaria molecular similar² (tabla 1).

Más recientemente se demostró que la expresión génica, subyacente a la actividad sináptica y neuronal, se encuentra regulada en gran medida por mecanismos epigenéticos de la misma índole que los que ocurren en procesos del desarrollo embrionario o fetal. Las evidencias sugieren que las modificaciones epigenéticas dentro del SNC, que son cruciales para la adaptación de la conducta a corto y largo plazo, ocurren como consecuencia de diversos estímulos ambientales. La activación o silenciamiento de estos genes, controlados por mecanismos epigenéticos, parece representar un importante regulador del potencial sináptico y la memoria.

Este trabajo tiene como objetivo presentar una revisión sistemática y actualizada de los mecanismos epigenéticos relacionados con la función sináptica y con la memoria, así como de las alteraciones epigenéticas involucradas en la afectación de la memoria, tanto en alteraciones del neurodesarrollo como en padecimientos neurodegenerativos.

Mecanismos epigenéticos

La *epigenética* es un término acuñado por Waddington para referirse al conjunto de procesos de regulación de la expresión génica, que no incurren en cambios en la secuencia de nucleótidos del ADN y que tienen un carácter heredable³. Hasta la fecha se han descrito 3 mecanismos que participan en forma importante en la regulación génica: 1) la modificación de histonas, 2) la metilación del ADN y, 3) los ácidos ribonucleicos (ARN) no codificantes. Entre estos, la modificación de histonas es el proceso más ampliamente conocido y relacionado con un importante número de enfermedades neurológicas⁴⁻⁶.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5631839>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5631839>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)