

Participación del factor silenciador neuronal restrictivo (REST/NRSF) en la neurogénesis de *xenopus laevis*

Título para optar al grado de Doctor en Ciencias Biomédicas

Patricio Olguín Aguilera

Profesor es: Dr. Manuel Kukuljan Padilla

Santiago, Chile 2006

Texto completo en: www.cybertesis.uchile.cl/tesis/uchile/2006/me-olguin_p/pdfAmont/me-olguin_p.pdf

Resumen . .	4
Disponible a texto completo . .	6

Resumen

El silenciador de la transcripción del elemento represor-1/factor silenciador neuronal restrictivo (REST/NRSF) fue identificado como un represor de los genes neuronales que contienen en su promotor un motivo conservado de 23 pares de bases denominado RE-1/NRSE. El patrón de expresión del mRNA de REST/NRSF y la caracterización molecular de su función en líneas celulares son compatibles con la idea de que REST/NRSF es un factor que silencia la expresión de los genes neuronales en células no neuronales y en precursores neurales indiferenciados. Recientemente se ha mostrado que REST/NRSF juega un papel fundamental en el tránsito de las células troncales embrionarias a neuronas diferenciadas y que funciona como un gen supresor de tumores, donde su ausencia se asocia a ciertos procesos neoplásicos en humanos. Ratones homocigotos para una delección nula de REST/NRSF presentan letalidad alrededor del estadio embrionario 10 y expresión ectópica de algunos genes neuronales en tejido no neuronal. En embriones de pollo la sobreexpresión de REST/NRSF resulta en la represión de algunos genes neuronales en neuronas espinales y en defectos en la navegación axonal. En contraste, la interferencia de la función de XREST/NRSF en embriones de *Xenopus laevis* desde etapas tempranas del desarrollo no conduce a letalidad, resulta en la represión de los genes neuronales en la néurula y en la expansión del tejido neural. Estos resultados se oponen en parte a la evidencia derivada de estudios moleculares e indican que la función REST/NRSF es necesaria para la expresión de los genes neuronales. Además, junto con los datos observados en embriones de ratón y en células troncales embrionarias sugieren que la función de REST/NRSF podría ser necesaria en etapas más tempranas del desarrollo neural.

En esta tesis estudiamos el papel de XREST/NRSF durante el desarrollo neural de *Xenopus*, desde el establecimiento del neuroectodermo a la diferenciación neuronal. La inhibición de la función de REST/NRSF en embriones de *Xenopus* desde la blástula tardía conduce a la alteración del desarrollo del tubo neural, ganglios craneales y del ojo. Estos defectos se originan en la alteración del patrón dorso-ventral del ectodermo durante la gástrula y la néurula temprana. En *Xenopus laevis* el patrón dorso-ventral del ectodermo se establece en la gástrula por la actividad en gradiente de la señalización de BMP (Bone Morphogenetic Protein). Una alta actividad de la vía de BMP determina el destino epidermal, una intermedia las crestas neurales y una muy baja es necesaria para determinar la placa neural en la región dorsal.

La interferencia de la función de XREST/NRSF desde la blástula tardía conduce a la expansión de marcadores neurales y complementariamente, al desplazamiento lateral y disminución de la expresión de marcadores epidermales y de las crestas neurales. Junto con esto, la expresión de los genes proneurales, neurogénicos y neuronales se inhibe, lo que indica una alteración del programa neurogénico. La interferencia de la función de XREST/NRSF emula los efectos de la inhibición de la actividad de BMP en el ectodermo y revierte los fenotipos asociados a la sobreexpresión de Bmp-4.

Estos resultados indican que la función de REST/NRSF es necesaria para la especificación de los destinos de las células del ectodermo aparentemente a través de la modulación de la vía de señalización de BMP. Además, mostramos que la interferencia de la función XREST/NRSF durante la diferenciación de las neuronas espinales se asocia a

un aumento de la densidad de corriente de sodio, lo que es compatible con la hipótesis de que este factor participa en la regulación génica en neuronas posmitóticas.

En conclusión, en esta tesis determinamos que XREST/NRSF participa en diferentes etapas del desarrollo neural. En etapas tempranas es necesario para el establecimiento del patrón dorsoventral del ectodermo y más tardiamente modula la adquisición de la excitabilidad durante la diferenciación neuronal, probablemente a través de la regulación de la expresión de los canales de sodio dependientes de potencial eléctrico.

Disponible a texto completo

Texto completo en: www.cybertesis.uchile.cl/tesis/uchile/2006/me-olguin_p/pdfAmont/me-olguin_p.pdf