

**ATENCIÓ: NOTÍCIA EMBARGADA FINS DIJOUS 3 DE SETEMBRE DE 2015, A
LES 19.00 h A BARCELONA**

NOTA DE PREMSA

Barcelona, 1 de setembre de 2015

DESCOBERT UN INTERRUPTOR QUE REGULA EL DESENVOLUPAMENT DEL MÚSCUL CARDÍAC O UN INTERRUPTOR DEL MÚSCUL DEL COR

- **Investigadors del Centre de Regulació Genòmica (CRG) han descobert una proteïna, anomenada Mel18, que regula el desenvolupament del múscul cardíac**
- **Les fallades en la producció de Mel18 en cèl·lules cardíques primerenques podrien tenir implicacions en malformacions cardíques**
- **Aquestes troballes es publiquen a la revista *Cell Stem Cell* i podrien contribuir al cultiu de cèl·lules cardíques al laboratori a partir de cèl·lules mare pluripotents, conegudes com a cèl·lules iPS**

És indiscutiblement el múscul més treballador del nostre cos i sense el seu incessant i regular batec, els nostres òrgans no rebrien el seus nutrients vitals.

Tanmateix, com es forma el cor a partir d'una fina capa de cèl·lules a l'embrió i es converteix en aquest potent i simbòlic òrgan ha estat un tema bastant desconegut fins ara.

Ara, investigadors del Centre de Regulació Genòmica (CRG), a Barcelona, han descobert un interruptor genètic únic que sembla guiar les cèl·lules mare per a què es transformin en cèl·lules especialitzades de múscul cardíac.

Aquests descobriments, que es publiquen a la revista *Cell Stem Cell*, podrien contribuir a revelar les causes subjacents de malformacions cardíques en malalties congènites del cor. També podrien donar lloc a nous mètodes per controlar cèl·lules mare al laboratori que permetessin cultivar kits de reparació cel·lular per a pacients amb el cor malmès.

L'equip de recerca, dirigit pel Dr. Luciano Di Croce, epigenetista al CRG i professor de recerca ICREA, descobrí una proteïna anomenada Mel18, responsable de regular una part de la maquinària cel·lular que activa silenciadors temporals sobre l'ADN en cèl·lules en desenvolupament.

Aquesta proteïna està normalment activa en un grup de cèl·lules mare embrionàries del mesoderma, una capa de l'embrió que es transforma en totes les cèl·lules musculars i glòbuls vermells del cos.

A l'actuar sobre un complex proteínic conegut com a PRC1, membre de la família Polycomb de complexos proteínics que remodelen l'estructura dels cromosomes, Mel18 té la capacitat de silenciar certs gens. Això sembla desencadenar que les



cèl·lules en desenvolupament prenguin unes vies específiques que els permeten diferenciar-se en cèl·lules especialitzades de múscul cardíac.

A més, els investigadors descobriren que Mel18 també desenvolupa una altra funció inesperada que consisteix a activar certs gens a mesura que les cèl·lules cardíques comencen a desenvolupar-se al mesoderma. Aquesta doble funcionalitat sembla resultar en el desenvolupament de teixit cardíac sa.

Segons el Dr. Di Croce, “Mel18 posseeix uns nivells d’expressió molt alts en les cèl·lules mare embrionàries. Durant la seva diferenciació, aquest nivell d’expressió descendeix en aquestes cèl·lules, mentre que els nivells d’expressió en les cèl·lules germanes s’incrementa. Curiosament, això succeeix de manera específica en cada cèl·lula, el que significa que cada germana sembla ser responsable de la diferenciació d’un conjunt de tipus cel·lulars. Els nivells d’expressió del Mel18 es mantenen alts en cèl·lules cardíques, mentre gairebé no s’expressa en cèl·lules precursors de neurones, per exemple. Tot i que no hem investigat aquest aspecte en profunditat, és molt probable que una ‘inexpressió’ de Mel18 en cèl·lules cardíques pugui ser responsable de malformacions cardíques o patologies.”

L’equip de recerca dugué a terme una sèrie d’experiments en cèl·lules mare cultivades al laboratori i emprà tècniques de seqüenciació genètica per determinar que Mel18 s’adhereix a gens clau i regula la seva transcripció. També es descobrí que es bloquejava el desenvolupament de les cèl·lules del mesoderma per a convertir-se en cèl·lules musculars cardíques, els nivells de Mel18 de les quals eren escassos, i que molt poques eren capaces de bategar.

Això suggereix que les deficiències en Mel18 podries estar implicades en causar certs problemes cardíacs, en què el múscul cardíac es desenvolupa de manera anormal, segons el Dr. Lluís Morey, primer autor de l’estudi al CRG.

Tanmateix, estudis previs en ratolins han mostrat que els animals amb mutacions en el gen per a Mel18 desenvolupen aparentment cors normals, tot i que moren poc temps després de néixer.

El Dr. Di Croce comenta que “s’ha de continuar investigant, ja que és possible que les germanes de Mel18 puguin compensar la deficiència de Mel18 durant el desenvolupament primerenc.”

L’ús de Mel18 també promet facilitar el cultiu i creixement de cèl·lules cardíques sanes al laboratori a partir de cèl·lules mare pluripotents (cèl·lules iPS). Aquestes cèl·lules evitarien l’ús d’embrions, ja que es revertiria l’estat de cèl·lules adultes a un estat més similar a l’embrionari, alhora que es perceben com a font abundant de cèl·lules per a la recerca i l’ús clínic en el tractament de pacients.

El Dr. Morey, primer autor de l’article i actualment professor associat a la Universitat de Miami, comenta que “en el futur, això podria resultar en un mètode molt útil de ‘reconvertir’ cèl·lules iPS humanes en cèl·lules cardíques.”

Aquest estudi compta amb el suport de la Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), el projecte europeu 4DCellFate¹ i el Centre de Regulació Genòmica (CRG).



¹4DCellFate is a Collaborative project within the 'Health Theme' of the European Commission's Seventh Framework Program, with the grant agreement no. 277899, that began 1.12.2011 and runs until 30.11.2016.

Article de referència: Lluís Morey, Alexandra Santanach, Enrique Blanco, Elphège P. Nora, Benoit G. Bruneau, and Luciano Di Croce. "Polycomb Regulates Mesoderm Cell Fate–Specification in Embryonic Stem Cells Through Activation and Repression Mechanisms", *Cell Stem Cell*, 3 de setembre de 2015.

Contacte mitjans:

Gloria Lligadas
Responsable de Comunicació & RRPP
Centre de Regulació Genòmica (CRG)
gloria.lligadas@crg.eu
Ph +34 93 316 01 53