

## NEUROCIENCIA

# Para aprender más rápido, las células cerebrales rompen su ADN

Las neuronas y otras células cerebrales utilizan rupturas de la doble cadena de ADN, a menudo asociadas con el cáncer, la neurodegeneración y el envejecimiento, para expresar con rapidez genes relacionados con el aprendizaje y la memoria

Jordana Cepelewicz



Las roturas de doble hebra en el ADN, generalmente vistas como una forma peligrosa de daño genético, también pueden desempeñar un papel crucial en los procesos celulares normales.

GETTY IMAGES / CHRISTOPH BURGSTEDE / ISTOCK

**A**n te una amenaza, el cerebro debe actuar rápido, realizando nuevas conexiones neuronales para aprender lo que podría significar la diferencia entre la vida y la muerte. Pero en esta respuesta, el cerebro también aumenta las estrategias: según un estudio, para expresar los genes de aprendizaje y memoria con mayor rapidez, las células cerebrales rompen su ADN en pedazos en muchos puntos clave y reconstruyen su genoma fracturado más tarde.

El hallazgo no solo proporciona información sobre la naturaleza de la plasticidad cerebral. También demuestra que la rotura del ADN puede ser una parte rutinaria e importante de los procesos celulares normales, lo que tiene implicaciones en la forma en que los científicos piensan sobre el envejecimiento y las enfermedades, y cómo valoran los fenómenos genómicos que normalmente han descartado como mera mala suerte.

El descubrimiento es aún más sorprendente porque las roturas de la doble hebra del ADN, en las que ambas hebras de la hélice se cortan en la misma posición a lo largo del genoma, son un tipo de daño genético particularmente peligroso asociado con el cáncer, la neurode-

generación y el envejecimiento. Es más difícil para las células reparar rupturas de doble hebra que otro tipo de daños en el ADN, porque no queda una «plantilla» intacta para guiar la re inserción de las hebras.

Sin embargo, se ha reconocido desde hace mucho tiempo que la rotura del ADN a veces también desempeña un papel constructivo. Cuando las células se están dividiendo, las roturas de las cadenas dobles permiten el proceso normal de recombinación genética entre los cromosomas. En el sistema inmunitario en desarrollo, permiten que fragmentos de ADN se recombinen y generen un repertorio diverso de anticuerpos. Las roturas de doble hebra se han implicado, asimismo, en el desarrollo neuronal y en la activación de ciertos genes. Aun así, esas funciones se han considerado excepciones a la regla de que las rupturas de doble hebra son accidentales y no deseadas.

Pero un punto de inflexión llegó en 2015. Li-Huei Tsai, neurocientífica y directora del Instituto Picower para el Aprendizaje y la Memoria en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, y otros científicos analizaron trabajos anteriores, en los que se había relacionado la enfermedad de Alzheimer con la acumulación de roturas de doble

hebra en neuronas. Para su sorpresa, encontraron que la estimulación de neuronas cultivadas desencadenaba rupturas de doble hebra en su ADN, y las rupturas aumentaban rápidamente la expresión de una docena de genes de acción rápida asociados con la actividad sináptica en el aprendizaje y la memoria.

Las roturas de doble hebra parecían esenciales para regular la actividad genética importante para la función de las neuronas. Tsai y sus colaboradores plantearon la hipótesis de que las rupturas liberaban enzimas que estaban adheridas a lo largo de trozos retorcidos de ADN, lo que los liberaba para transcribir rápidamente genes cercanos relevantes. Pero la idea fue recibida «con mucho escepticismo», señala Tsai. «La gente simplemente tiene dificultades para imaginar que las rupturas de doble hebra pueden ser fisiológicamente importantes.»

Sin embargo, Paul Marshall, investigador posdoctoral de la Universidad de Queensland, y otros investigadores decidieron hacer un seguimiento del hallazgo. Su trabajo, que apareció en 2019, confirmó y amplió las observaciones del equipo de Tsai. Mostró que la rotura del ADN desencadenaba dos ondas de transcripción genética mejorada, una inmediata, y otra, varias horas después.

Los científicos propusieron un mecanismo de dos pasos para explicar el fenómeno: cuando el ADN se rompe, algunas moléculas enzimáticas se liberan para la transcripción (como sugirió el grupo de Tsai) y el sitio de la ruptura también se marca químicamente con un grupo metilo, conocido como un marcador epigenético. Más tarde, cuando comienza la reparación del ADN roto, se elimina el marcador y, en el proceso, pueden derramarse todavía más enzimas, comenzando la segunda ronda de transcripción. «No solo está la rotura de la doble hebra involucrada como un disparador», explica Marshall, «luego se convierte en un marcador, y ese marcador en sí mismo es funcional en términos de regular y guiar la maquinaria a esa ubicación».

Desde entonces, otras investigaciones han revelado algo similar. Un estudio, publicado el año pasado, asociaba las rupturas de doble hebra no solo con la fijación en la memoria de un episodio de miedo, sino con el recuerdo de este.

En un estudio más reciente aparecido en *PLoS ONE*, Tsai y otros investigadores han demostrado que este mecanismo de expresión genética contradictorio podría prevalecer en el cerebro. Esta vez, en lugar de utilizar neuronas cultivadas, observaron células en el cerebro de ratones vivos que estaban aprendiendo a asociar un entorno con una descarga eléctrica. Cuando el equipo trazó un mapa de genes que experimentaban rupturas de doble hebra en la corteza prefrontal y el hipocampo de los ratones que habían recibido descargas, encontraron rupturas que ocurrían cerca de cientos de genes, muchos de los cuales estaban involucrados en procesos sinápticos relacionados con la memoria.

Igual de interesante fue que algunas roturas de doble hebra también estaban ocurriendo en las neuronas de

ratones que no habían sido electrocutados. «Estas rupturas ocurren con normalidad en el cerebro», señala Timothy Jarome, neurocientífico del Instituto Politécnico y Universidad Estatal de Virginia, quien no participó en el estudio, pero que ha realizado trabajos relacionados. «Creo que ese es el aspecto más sorprendente, porque indica que está ocurriendo todo el tiempo.»

En apoyo a esa conclusión, los científicos observaron roturas de doble hebra en células cerebrales no neuronales llamadas glía, en las que regulan una variedad diferente de genes. El hallazgo implica un papel para la glía en la formación y almacenamiento de recuerdos, y sugiere que la rotura del ADN podría constituir un mecanismo regulador en muchos otros tipos de células. «Probablemente sea un mecanismo más amplio de lo que pensamos», afirma Jarome.

Pero incluso si romper el ADN es una forma particularmente rápida de inducir la expresión génica crucial, ya sea para la consolidación de la memoria o para otras funciones celulares, también es arriesgado. Si las roturas de doble hebra ocurren en los mismos lugares una y otra vez y no se reparan adecuadamente, la información genética podría perderse. Además, «este tipo de regulación genética podría hacer que las neuronas sean vulnerables a lesiones genómicas, especialmente durante el envejecimiento y en condiciones neurotóxicas», apunta Tsai.

«Es interesante que se use tan intensamente en el cerebro y que las células puedan salirse con la suya sin incurrir en daños devastadores», opina Bruce Yankner, neurólogo y genetista de la Escuela de Medicina de Harvard, quien no participó en el nuevo trabajo.

Probablemente se deba a que el proceso de reparación es eficiente y efectivo, pero con la edad, eso podría cambiar. Tsai, Marshall y otros científicos están estudiando si ello podría convertirse en un mecanismo de neurodegeneración en enfermedades como el Alzheimer. Yankner indica que es posible que contribuya asimismo a los cánceres gliales o al trastorno de estrés posttraumático. Y si las roturas de doble hebra regulan la actividad genética en las células fuera del sistema nervioso, la degradación de ese mecanismo podría conducir además a la pérdida de masa muscular o a una enfermedad cardíaca.

A medida que se comprendan mejor los detalles y usos de este mecanismo en el cuerpo podrían guiar el desarrollo de nuevos tratamientos médicos. Marshall sugiere que, como mínimo, tratar de evitar las rupturas de doble hebra podría no ser el enfoque correcto, dada su importancia en los procesos básicos de la memoria.

Pero el trabajo demuestra una necesidad más amplia de dejar de pensar en el genoma en términos estáticos y

---

#### LA AUTORA

Jordana Cepelewicz, graduada en matemáticas y literatura comparada, es redactora de *Quanta Magazine*. Escribe sobre biología, neurociencias y matemáticas, entre otros temas.

comenzar a visualizarlo como algo dinámico. «Cuando utilizas esa plantilla [de ADN], alteras la plantilla, la cambias», explica Marshall. «Y eso no es necesariamente algo malo.»

Junto con otros investigadores ha comenzado a examinar otro tipo de cambios en el ADN asociados con la desregulación y las consecuencias negativas, incluido el cáncer. Han descubierto algunas funciones cruciales de estas alteraciones, además de intervenir en la regulación de procesos básicos relacionados con la memoria.

Marshall cree que a muchos científicos todavía les cuesta ver la ruptura del ADN como un mecanismo regulador fundamental de la transcripción de genes. «Todavía no se ha puesto de moda», argumenta. «La gente aún está muy pendiente de la idea de que se trata de un daño en el ADN.» Pero espera que su trabajo y los nuevos

resultados del equipo de Tsai «abran la puerta para que otras personas investiguen un poco más». ★

#### PARA SABER MÁS

Profiling DNA break sites and transcriptional changes in response to contextual fear learning. Li-Huei Tsai et al. en *PLoS ONE*, 1 de julio de 2021.

#### EN NUESTRO ARCHIVO

¿Qué es la memoria? Francis Eustache en *MyC*, n.º 43, 2010.

La plasticidad sináptica, base del aprendizaje y la memoria. En [www.investigacionyciencia.es](http://www.investigacionyciencia.es), 7 de marzo de 2012.

La intrincada red de la memoria. Alcino J. Silva en *IyC*, septiembre de 2017.

## PSICOLOGÍA

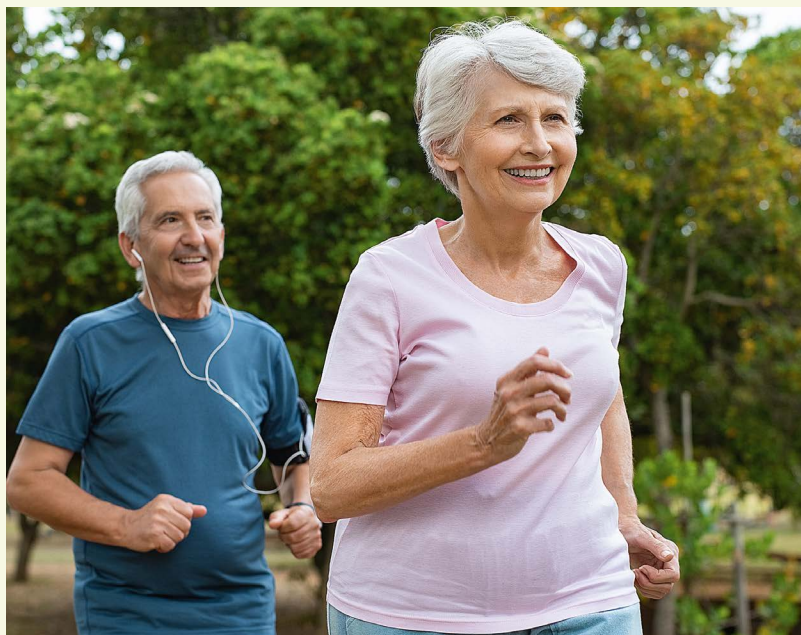
# Las personas practican más ejercicio si deciden sus propios objetivos y los persiguen de forma inmediata

Un ensayo clínico muestra que esta forma de planear la actividad física es la que aporta mejores resultados, que se mantienen en el tiempo

Esther Samper

Los beneficios para la salud de practicar ejercicio con frecuencia son abundantes e incuestionables. Multitud de estudios científicos han observado que la actividad física de forma rutinaria disminuye el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, mejora la salud mental, ayuda en la recuperación frente a diversas enfermedades y, en definitiva, aumenta la esperanza de vida. Pocas intervenciones son tan beneficiosas para la salud física y mental de las personas y, sin embargo, el sedentarismo es un problema acuciante en las sociedades occidentales.

La inactividad física es el cuarto factor que causa más mortalidad en el mundo (detrás del tabaco o la hiperten-



GETTY IMAGES / RIDOFRAZ / ISTOCK

#### LA AUTORA

Esther Samper es doctora en medicina regenerativa y divulgadora científica, escribe sobre temas de salud y biomedicina para diferentes medios de comunicación.