

ANÁLISIS DE COLOCALIZACIÓN DE PROTEÍNA DE MIELINA PERIFÉRICA-22 Y LAMIN-B1 EN NÚCLEOS DE CÉLULAS DE SCHWANN DE RATONES WT Y TRJ

Olsson D¹, Di Tomaso, MV¹, Vázquez Alberdi L², Calero M³ y Kun A^{2,4}

1 Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo 11600, Uruguay;

2 Laboratorio de Biología Celular del Sistema Nervioso Periférico, Departamento de Proteínas y Ácidos Nucleicos, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo 11600, Uruguay

3 Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Unidad de Encefalopatías Espongiformes (UFIEC), 28029 Madrid, España

4 Sección Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo 11400, Uruguay

Mutaciones en la proteína de mielina compacta PMP22 son responsables del 70 % de todas las mielinopatías periféricas humanas Charcot-Marie-Tooth de tipo 1 (CMT-1). El modelo murino Trembler-J(TrJ) de la variante CMT1E, presenta una mutación espontánea en *pmp22*, idéntica a la observada en pacientes con la misma afección, la cual le impide la correcta inserción de PMP22 en la membrana, produciendo hipomielinización, agregados citoplasmáticos que bloquean las vías de detoxificación, dificultan el tráfico intracelular y alteran la proteostasis de la célula de Schwann (CS) y del axón. El rol nuclear de PMP22 ha sido escasamente explorado. Mediante inmunomacación, recientemente pudimos demostrar la asociación de PMP22 a regiones de cromatina transcripcionalmente activa, ricas en la histona H3 tri-metilada (H3K4m3). Un análisis más detallado del rol nuclear de PMP22, nos permitió establecer su correlación con la Lamina B1 en regiones perinucleares, en CS de nervio ciático. El nivel de PMP22 fue más alto y el de Lamina B1 más bajos en los ratones TrJ que en los Wt. PMP22 se localizó más con Lamina B1 y con la eucromatina transcripcionalmente competente, que con la heterocromatina silenciosa, con diferencias entre los genotipos Wt y TrJ. Este es un hallazgo original que nos permite una comprensión más profunda del rol nuclear de *pmp22*. La caracterización de los blancos nucleares de *pmp22* podría abrir horizontes más amplios no sólo en la comprensión del fenotipo neurodegenerativo sino también en una potencial terapéutica de la afección.

Palabras clave: mielinopatía, PMP22, lamina B1, células de Schwann