

València, 6 d'octubre de 2022

## **Un equip d'investigació de l'Institut de Neurociències identifica un nou model de formació de l'escorça cerebral**

- **L'estudi ha estat publicat en la revista *PNAS* i aporta noves dades sobre el paper de la proteïna Reelina en la formació de l'escorça cerebral, la part més evolucionada del cervell**
- **Trastorns del desenvolupament com l'esquizofrènia i l'autisme estan relacionats amb la Reelina produïda per les interneurons GABAèrgiques en la migració neuronal tardana**

Un grup d'investigació de l'Institut de Neurociències, centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i la Universitat Miguel Hernández, han descobert que la Reelina, proteïna que es troba principalment al cervell i la medul·la espinal, juga un paper essencial en el procés de migració neuronal i en la formació de capes de l'escorça cerebral (corticogènesi). Per a això, el personal científic ha emprat dos tipus de ratolins modificats genèticament que inactiven selectivament el gen de la Reelina en les neurones pioneres de Cajal-Retzius o en les interneurons GABAèrgiques corticals d'aparició més tardana.

En l'estudi, que s'ha publicat a la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, han participat Víctor Borrell i Adrián Cárdenas, director i membre del grup de Neurogènesi i expansió cortical de l'Institut, respectivament, que han contribuït al projecte liderat per Eduardo Soriano, de la Universitat de Barcelona.

La Reelina és una proteïna que es troba principalment al cervell i la medul·la espinal. És crucial per a la regulació dels processos de migració neuronal i posicionament de les neurones en la capa que els correspon durant el desenvolupament embrionari del cervell, en particular de l'escorça cerebral on formen sis capes.

La Reelina és produïda per dues poblacions de neurones: d'una banda, les neurones de Cajal-Retzius, unes cèl·lules transitòries presents exclusivament durant el desenvolupament del cervell i que constitueixen la principal font de Reelina a la neocorça i l'hipocamp durant el desenvolupament prenatal. I, d'altra banda, les interneurons GABAèrgiques, d'aparició més tardana, que complementen a les cèl·lules de Cajal-Retzius en la producció de Reelina.

La majoria de les neurones naixen lluny del lloc que serà finalment la seua destinació, i per això han de desplaçar-se llargues distàncies en un procés denominat migració, per a

aconseguir el lloc que els correspon. La Reelina té un paper indispensable en la regulació d'aquests processos de migració i posicionament de les neurones.

A més d'aquest important paper en el desenvolupament primerenc, en el cervell adult la Reelina modula la plasticitat sinàptica i millora la inducció i el manteniment de la potenciació a llarg termini, un procés essencial en la formació de la memòria.

Aquest nou estudi destaca l'important paper de la Reelina derivada de les interneurons GABAèrgiques en el desenvolupament primerenc del cervell, particularment en la migració neuronal tardana. Els autors van observar dèficits migratoris transitoris, la qual cosa indica que la Reelina expressada per qualsevol d'aquestes dues poblacions neuronals, tant cèl·lules de Cajal-Retzius com interneurons GABAèrgiques, és suficient per a revertir i compensar alguns defectes de laminació, organització essencial per al correcte funcionament de l'escorça cerebral.

### Migració anòmala

La migració neuronal anormal és comuna entre molts trastorns del neurodesenvolupament i neuropsiquiàtrics relacionats amb la deterioració cognitiva. Estudis recents han implicat la Reelina en la patogènesi de malalties del desenvolupament neurològic, neuropsiquiàtriques i neurodegeneratives, especialment en la malaltia d'Alzheimer, l'esquizofrènia, el trastorn bipolar, el trastorn de l'espectre autista i l'epilèpsia, en etapes en les quals la Reelina s'expressa principalment en les neurones GABAèrgiques.

Malgrat això, encara es desconeix en gran manera la contribució de la Reelina expressada per les interneurons GABAèrgiques en el desenvolupament cortical i, en conseqüència, el paper de la Reelina derivada de les cèl·lules de Cajal Retzius podria estar sobredimensionat.

Per això, aquest estudi es va plantejar com a objectiu identificar la contribució específica de la Reelina expressada per cadascuna d'aquestes dues poblacions cel·lulars -Cajal-Retzius i GABAèrgiques- en la migració neuronal i la formació de l'escorça cerebral.

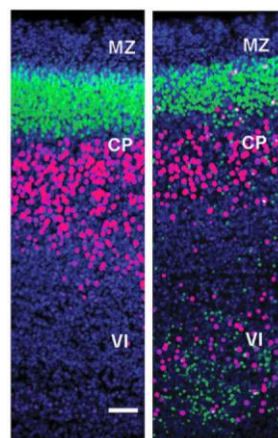
L'expressió de Reelina és notable en les cèl·lules de Cajal-Retzius durant les etapes primerenques, però aquestes neurones pioneres desapareixen per mort cel·lular en etapes posteriors, paral·lelament a l'augment de l'expressió de Reelina en les cèl·lules GABAèrgiques localitzades en les capes corticals. Aquesta producció de Reelina en les interneurons persisteix en l'edat adulta.

Aquest patró de desenvolupament ha portat a suposar que mentre la Reelina derivada de les cèl·lules Cajal-Retzius és essencial per a la migració neuronal, la produïda per les interneurons és important per a la plasticitat neuronal adulta, a més d'estar implicada en els mecanismes patològics de les malalties cerebrals.

No obstant això, aquest estudi conclou que tant la Reelina expressada per les cèl·lules Cajal-Retzius com la de les neurones GABAèrgiques cooperen per a orquestrar la migració neuronal i la corticogènesi.

**Referència:**

Alba Vílchez-Acosta, Yasmina Manso, Adrián Cárdenas, Alba Elias-Tersa, Magdalena Martínez-Losa, Marta Pascual, Manuel Álvarez-Dolado, Angus C. Nairn, Víctor Borrell, Eduardo Soriano. ***Specific contribution of Reelin expressed by Cajal–Retzius cells or GABAergic interneurons to cortical lamination.*** *Proceedings of the National Academy of Sciences*. September 6, 2022. <https://doi.org/10.1073/pnas.2120079119>.



Imatge microscòpica del treball desenvolupat per l'equip de l'Institut de Neurociències en el qual han emprat dos tipus de ratolins modificats genèticament que inactiven selectivament el gen de la Reelina en les neurones pioneres de Cajal-Retzius o en les interneurons GABAèrgiques corticals d'aparició més tardana, respectivament.