

València, 9 de abril de 2024

Investigadores del Instituto de Neurociencias descubren la implicación de linajes paralelos de células madre en la creación de neuronas

- **Este hallazgo, publicado en la revista *Science Advances*, supone un gran paso hacia un mayor conocimiento del proceso de creación de neuronas, que se conoce como neurogénesis**
- **Los investigadores del Instituto de Neurociencias (CSIC – UMH) proponen que la existencia de los linajes paralelos influye en el plegamiento de la corteza cerebral**

El desarrollo de la corteza cerebral depende, en gran medida, de las células madre que se encargan de generar neuronas, las células de glía radial. Hasta el momento, se consideraba que estas células madre creaban neuronas siguiendo un proceso simple, es decir, un único linaje celular. Sin embargo, un estudio liderado por el Laboratorio Neurogénesis y Expansión Cortical, que dirige el investigador **Víctor Borrell** en el Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, ha descubierto no solo que existen muchos más tipos de células de glía radial de las que se conocían hasta ahora, sino que además, se dan al menos tres procesos distintos de creación de neuronas que ocurren de forma paralela en las mismas zonas del cerebro y en el mismo momento del desarrollo.

Los resultados de este trabajo, publicado en la revista *Science Advances*, ponen de manifiesto la complejidad del proceso de nacimiento de las neuronas, conocido como neurogénesis, a través de la implicación de linajes paralelos. “Hemos descubierto que hay varias rutas alternativas para generar neuronas, y que todas las rutas funcionan a la vez, si bien también hemos visto que el resultado final siempre es una neurona con características y funciones similares en esa etapa del desarrollo”, explica Borrell.

Además, los investigadores han comprobado que la existencia de los linajes paralelos está relacionada con el plegamiento de la corteza cerebral. “Un aspecto fundamental en este sentido es que las ‘rutas’ para formar neuronas funcionan en el mismo momento y en el mismo lugar, pero no en la misma cantidad en toda la corteza, siendo diferentes entre giro y surco”, señala la primera autora del artículo, **Lucía del Valle Antón**. Para entender este vínculo, los investigadores han estudiado la formación de neuronas en regiones que a ciencia cierta darán lugar a un giro y un surco en el cerebro del hurón, a

la vez que, mediante el uso de bases de datos públicas, también han podido analizarlo en el cerebro humano y el de ratón.

Durante el desarrollo del estudio, en el que también ha participado el investigador **Juan Antonio Moreno Bravo**, que dirige el Laboratorio Desarrollo, Conectividad y Función de los Circuitos del Cerebelo, los expertos observaron que, a pesar de que los tres linajes están funcionando en zonas de giro y de surco, dependiendo de la zona predominan procesos diferentes. “Al principio la corteza es lisa, pero hay una zona que crecerá muchísimo y acabará formando un giro. Mientras que al lado hay otras zonas que crecerán menos y quedarán hundidas, formando un surco”, señala Borrell y explica que: “La primera diferencia entre un giro y un surco es cuánto crece, y esto está relacionado con cuántas neuronas van a nacer en ese lugar. Por ejemplo, en el surco lo que encontramos es que de esas tres ‘rutas’, predomina aquella que genera menos neuronas, mientras que en el giro sucederá todo lo contrario”.

Conocer la existencia de todos esos nuevos tipos de células madre, que tienen gran capacidad de división, y todas las formas de hacer neuronas en paralelo permitiendo que genere una mayor cantidad de células, permite comprender los mecanismos que han dado lugar a que la corteza cerebral de los humanos sea de gran tamaño en comparación con otras especies.

Este trabajo ha permitido que los investigadores exploren con un detalle sin precedentes los genes que expresan las neuronas en el giro y en el surco: “Quisimos observar qué células de todas las que hemos investigado expresan genes que sabemos que están mutados en malformaciones humanas, y comprobamos que no todas estas células expresan los genes que causan esas malformaciones en el cerebro. Observamos que principalmente los expresan las neuronas recién nacidas, no tanto los progenitores”, señala Víctor Borrell.

En esta línea el investigador destaca que, a pesar de tener las mismas funciones a nivel global, las neuronas que nacen en el giro expresan genes fundamentales para que la corteza humana tenga giros. Esto indica que, cuando los pacientes tienen mutaciones genéticas que causan malformaciones en su cerebro por falta de giros, los defectos ocurren concretamente en las neuronas del giro y no en las del surco.

Colaboración internacional

En este estudio, que ha contado con la colaboración de investigadores del ISF Instituto de Investigación de Células Madre (Helmholtz Zentrum) y del Instituto Max Planck de Inteligencia Biológica, ambos en Múnich (Alemania), los investigadores basaron sus resultados en la secuenciación de células individuales a nivel de transcriptómica, una técnica que permite saber todos los genes que se expresan en cada una de las células.

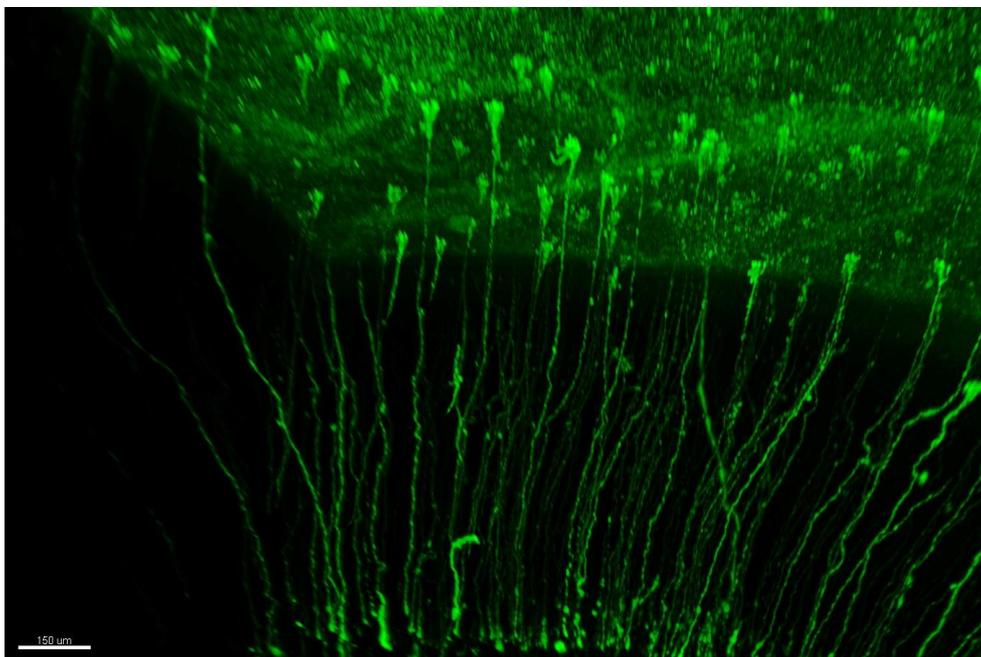
Los investigadores analizaron miles de células mediante herramientas informáticas para determinar la trayectoria genética de estas células y el linaje al que pertenecen. Cuando investigaron y validaron los datos de los linajes de las tres especies observaron que en el caso del cerebro humano también se siguen esos tres linajes paralelos, como sucede

en el caso del hurón. Sin embargo, cuando se trata del ratón, solo han observado una única ruta predominante en la creación de neuronas. Futuras investigaciones serán necesarias para determinar si el ratón perdió los otros dos linajes a causa de la evolución o si, por el contrario, esas 'rutas' siguen estando presentes pero una proporción tan pequeña que con las herramientas actuales resultan indetectables.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de la Agencia Estatal de Investigación- Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, a través de los programas de proyectos de Generación de conocimiento, FPI y Juan de la Cierva, el programa Severo Ochoa para centros de excelencia, y la Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno.

Referencia:

Del-Valle-Anton, L., Amin, S., Cimino, D., Neuhaus, F., Dvoretzkova, E., Fernández, V., Babal, Y. K., Garcia-Frigola, C., Prieto-Colomina, A., Murcia-Ramón, R., Nomura, Y., Cárdenas, A., Feng, C., Moreno-Bravo, J.A., Götz, M., Mayer, C. and Borrell, V. (2024). ***Multiple parallel cell lineages in the developing mammalian cerebral cortex.*** *Science Advances*. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.adn9998>



Diversidad de células glía radial en la corteza cerebral de hurón neonato, marcadas con proteína fluorescente verde y vistas dentro del cerebro transparentado. Crédito: Instituto de Neurociencias (IN, CSIC-UMH).