

València, 9 d'abril de 2024

Investigadors de l'Institut de Neurociències descobreixen la implicació de llinatges paral·lels de cèl·lules mare en la creació de neurones

- Aquesta troballa, publicada en la revista *Science Advances*, suposa un gran avanç cap a un major coneixement del procés de creació de neurones, conegut com a neurogènesi.
- Els investigadors de l'Institut de Neurociències (CSIC – UMH) proposen que l'existència dels llinatges paral·lels influeix en el plegament de l'escorça cerebral.

El desenvolupament de l'escorça cerebral depén, en gran mesura, de les cèl·lules mare que s'ocupen de generar neurones, les cèl·lules de glia radial. Fins ara, es considerava que aquestes cèl·lules mare creaven neurones mitjançant un procés simple, és a dir, amb un únic llinatge cel·lular. Però, un estudi liderat pel Laboratori Neurogènesi i Expansió Cortical, que dirigeix l'investigador **Víctor Borrell** a l'Institut de Neurociències, centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i la Universitat Miguel Hernández (UMH) d'Elx, ha descobert no sols que existeixen molts més tipus de cèl·lules de glia radial de les que es coneixien, sinó que també hi ha, almenys, tres processos distints de creació de neurones que ocorren de forma paral·lela en les mateixes zones del cervell i en el mateix moment de desenvolupament.

Els resultats d'aquest treball, publicat en la revista *Science Advances*, posen de manifest la complexitat del procés de naixement de les neurones, conegut com a neurogènesi, mitjançant la implicació de llinatges paral·lels. "Hem descobert que hi ha diverses rutes alternatives per a generar neurones, i que totes les rutes funcionen alhora, tanmateix, que sempre hem vist que el resultat final sempre és una neurona amb característiques i funcions similars en aquesta etapa del desenvolupament", explica Borrell.

A més, els investigadors han comprovat que l'existència dels llinatges paral·lels està relacionada amb el plegament de l'escorça cerebral. "Un aspecte fonamental en aquest sentit és que les 'rutes' per a formar neurones funcionen en el mateix moment i en el mateix lloc, però no en la mateixa quantitat en tota l'escorça, sent diferents entre gir i solc", assenyala la primera autora de l'article **Lucía del Valle Antón**. Per a entendre aquest vincle, els investigadors han estudiat la formació de neurones en regions que amb certesa donaran lloc a un gir i solc en el cervell de la fura, alhora que, mitjançant

l'ús de bases de dades públiques, també han pogut analitzar-lo en el cervell humà i el de ratolí.

Durant el desenvolupament de l'estudi, en el que també ha participat l'investigador **Juan Antonio Moreno Bravo**, que dirigeix el Laboratori Desenvolupament, Connectivitat i Funció dels Circuits del Cerebel, els experts van observar que, malgrat que els tres llinatges estan funcionant en zones de gir i de solc, segons en cada zona predominen processos diferents. "Al principi, l'escorça és llisa, però n'hi ha una zona que creixerà moltíssim i acabarà fent un gir. Mentre que al costat hi ha altres zones que creixeran menys i quedaran enfonsades, formant un solc", assenyala Borrell i explica que: "La primera diferència entre un gir i un solc és quant creix, i per això està relacionada amb quantes neurones naixeran en aquest lloc. Per exemple, en el solc el que trobem és que una d'eixes tres 'rutes', predomina la que menys neurones genera, mentre que al gir ocorrerà el contrari".

Conèixer l'existència de tots aquests nous tipus de cèl·lules mare, que tenen gran capacitat de divisió, i totes les formes de fer neurones en paral·lel permetent que genere una major quantitat de cèl·lules, que permet comprendre els mecanismes que han donat lloc que l'escorça cerebral dels humans siga de gran grandària en comparació amb altres espècies.

Aquest treball ha permès que els investigadors exploren amb un detall sense precedents els gens que expressen les neurones en el gir i en el solc: "Volguérem observar quines cèl·lules de totes les que hem investigat expressen gens que sabem que estan mutats en malformacions humanes, i comprovem que no totes aquestes cèl·lules expressen els gens que causen eixes malformacions en el cervell. Observem que principalment els expressen les neurones nounades, no tant els progenitors, assenyala Víctor Borrell.

En aquesta línia, l'investigador destaca que, malgrat de tindre les mateixes funcions a nivell global, les neurones que naixen en el gir expressen gens fonamentals perquè l'escorça humana tinga girs. Això indica que, quan els pacients tenen mutacions genètiques que causen malformacions en el seu cervell per la manca de girs, els defectes ocorren concretament en les neurones de gir i no en les de solc.

Col·laboració internacional

En aquest estudi, que ha comptat amb la col·laboració d'investigadors de l'ISF Institut d'Investigació de Cèl·lules Mare (Helmholtz Zentrum) i de l'Institut Max Planck d'Intel·ligència Biològica, ambdós a Múnic (Alemanya), els investigadors basaren els seus resultats en la seqüenciació de cèl·lules individuals a nivell de transcriptòmica, una tècnica que permet saber tots els gens que s'expressen en cadascuna de les cèl·lules.

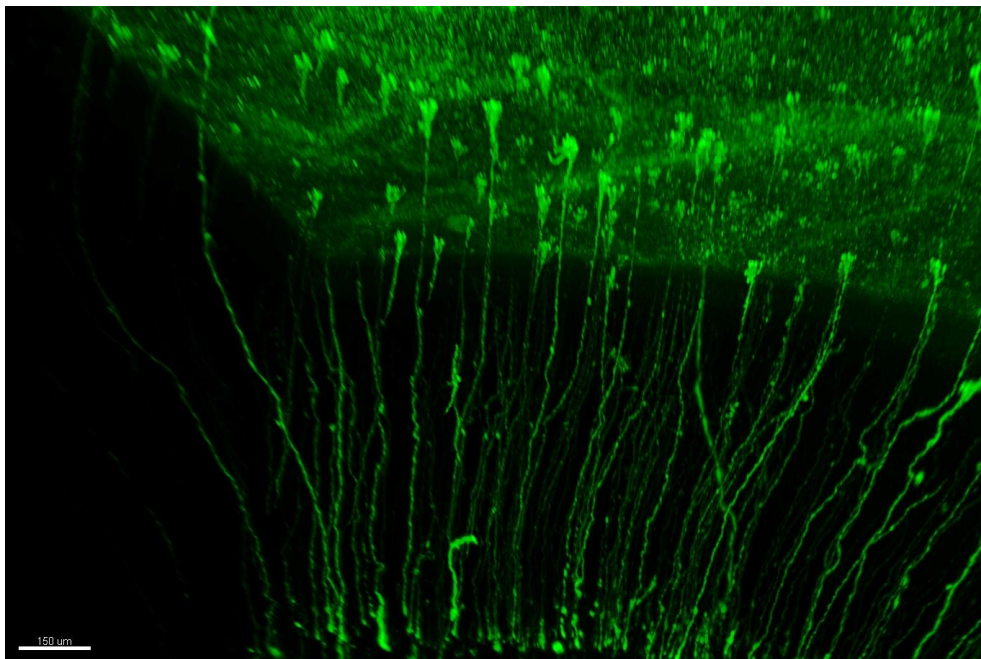
Els investigadors analitzaren milers de cèl·lules mitjançant ferramentes informàtiques per a determinar la trajectòria genètica d'aquestes cèl·lules i el llinatge al qual pertanyen. Quan investigaren i validaren les dades dels llinatges de les tres espècies, varen observar que en el cas del cervell humà també segueixen aquests tres llinatges paral·lels, com ocorre en el cas de la fura. Tanmateix, amb el ratolí, sols s'han observat

una sola ruta predominant en la creació de neurones. Futures investigacions seran necessàries per a determinar si el ratolí va perdre els dos altres llinatges per l'evolució i si, en canvi, aquestes 'rutes' segueixen presents, però en una proporció tan petita que amb les ferramentes actuals resulten indetectables.

Aquest treball ha sigut possible gràcies al finançament de l'Agència Estatal d'Investigació- Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats, a través dels programes de projectes de Generació de coneixement, FPI i Juan de la Cierva, el programa Severo Ochoa per a centres d'excel·lència, i la Fundació Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno.

Referència:

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>



Diversitat de cèl·lules glia radial en l'escorça cerebral de la fura nounada, marcades amb proteïna fluorescent verd i vistes dins del cervell transparentat. Crèdit: Institut de Neurociències (IN, CSIC-UMH).