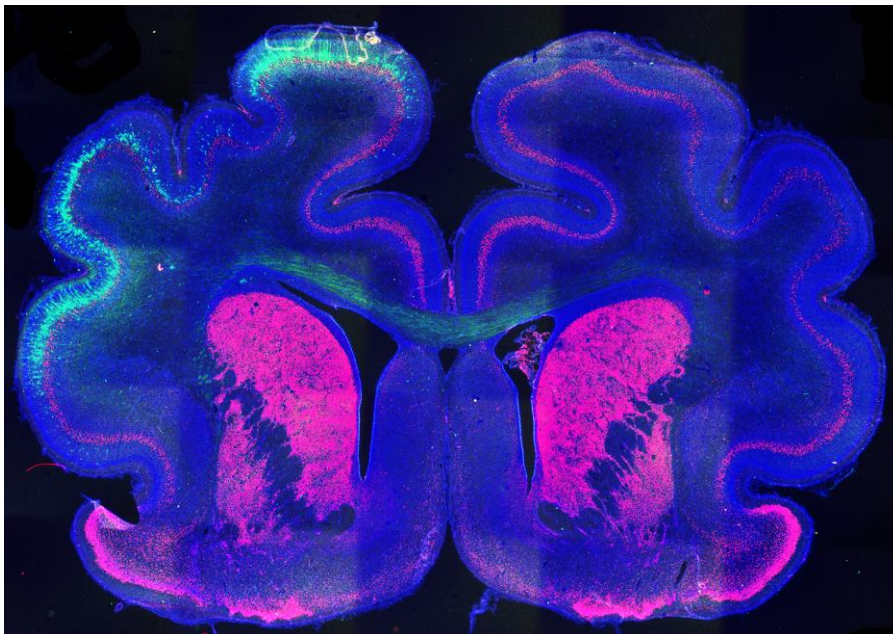


València, 6 de juny de 2024

Descobreixen un mecanisme que estableix les bases perquè es produïsquen plecs en l'escorça cerebral

- Un treball coliderat per l'Institut de Neurociències (CSIC-UMH) demostra que les marques epigenètiques són un mecanisme clau en les instruccions als gens per a expressar-se i formar plecs
- Segons l'estudi, publicat en 'Science Advances', una proteïna anomenada 'Cux2' té la capacitat d'alterar el patró del plegament cerebral en furons i induir-lo en ratolins



Imatge del cervell d'un furó que mostra el patró de plegament alterat (esquerra) per la proteïna Cux2.
Crèdits: IN (CSIC-UMH).

Determinar els factors genètics i epigenètics que influeixen en el plegament cerebral és l'objectiu de l'últim estudi coliderat per Víctor Borrell en l'Institut de Neurociències (IN), centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i la Universitat Miguel Hernández (UMH) d'Elx. Aquest treball, publicat en la revista *Science Advances*, demostra que les marques epigenètiques són un mecanisme clau en les instruccions que donen lloc als plecs de l'escorça cerebral, i que una proteïna anomenada Cux2 juga un paper determinant en aquest procés. El plegament és una característica del cervell humà que, quan falla, produeix greus problemes d'aprenentatge i intel·lectuals.

L'equip de Borrell ja havia desenvolupat un protomapa que estableix a nivell genètic on es generaran els girs i els solcs en el cervell durant una etapa del desenvolupament embrionari, quan encara no han començat a generar-se. “Al principi l'escorça és llisa, però hi ha unes zones que creixeran moltíssim i donaran lloc a girs, mentre que al costat hi ha unes altres que creixeran menys i quedaran afonades, formant un solc”, explica **Víctor Borrell**, professor d'investigació del CSIC a l'IN. “Això es deu al fet que hi ha milers de gens que s'expressen en l'escorça de l'embrió mentre s'està desenvolupant, però no el fan en la mateixa quantitat en totes les zones”, afig.

Gràcies a la col·laboració amb **Vijay K. Tiwari** a l'Institut Wellcome-Wolfson de Medicina Experimental de la Queen's University de Belfast (el Regne Unit), han pogut portar està investigació un pas més enllà. “Ara hem observat tot l'ADN de les cèl·lules i les seues modificacions epigenètiques, que determinen el comportament dels gens, per a entendre els mecanismes que donen lloc a la seua expressió”, assenyala Borrell. Van estudiar la marca epigenètica H3K27ac, un indicador que prediu l'expressió dels gens, i els resultats van ser sorprenents: en molts llocs on aquesta marca era present no es produïa l'expressió de gens. Van buscar resposta en una proteïna, Cux2, que regula l'expressió de gens i la participació dels quals en la diferenciació de neurones i formació de circuits neuronals és coneguda.

Cux2, un factor mestre

Per a verificar la influència de Cux2 en el plegament del cervell van introduir l'ADN que codifica aquesta proteïna dins del cervell d'embrions de ratolins i furons durant la seua gestació. Gràcies a això van confirmar que Cux2 és capaç d'alterar els patrons, formant plecs en l'escorça cerebral del ratolí, que és llisa, i alterant completament el patró de plegament del furó. “Hem determinat que Cux2 és un factor mestre que té la capacitat d'aprofitar el paisatge epigenètic perquè es produïsquen els canvis que porten a l'expressió milers de gens que fan coses diferents i que la combinació de tot això fa possible que es formen els plecs”, explica **Lucía del Valle Antón**, investigadora de l'IN i coprimera autora de l'article.

Mitjançant una tècnica coneguda com a *single-cell sequencing* van analitzar els canvis que Cux2 causa en les cèl·lules perquè es generen els girs. Van comprovar que hi ha un tipus de cèl·lules mare que generen neurones (cèl·lules de glia radial) que pràcticament desapareix, causant que altres tipus d'aquestes cèl·lules proliferen en major quantitat. Això no afecta només al tipus de cèl·lula que dona lloc a les neurones sinó també al llinatge cel·lular que segueixen, una cosa directament implicada amb el desenvolupament de girs i solcs en el cervell.

El plegament és una característica del cervell humà la fallada del qual comporta greus problemes d'aprenentatge i intel·lectuals. A vegades els pacients tenen mutacions genètiques que causen malformacions en el seu cervell per falta de girs. En aquesta línia, Borrell destaca que realitzar investigació bàsica: “és fonamental per a conèixer la biologia que hi ha darrere d'aquestes malalties i ens permet estar un poc més prop de trobar possibles solucions”, remarca.

Aquest treball rebut finançament del Consell Europeu d'Investigació (ERC) en el marc del programa Horizon Europe de la Unió Europea; de l'Agència Estatal d'Investigació del 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; la Fundació "La Caixa"; la Societat Alemanya d'Investigació; la Fundació Novo Nordisk; i la Fundació Nacional Danesa d'Investigació (DNRF). La investigació forma part de la Synergy Grant de l'ERC UNFOLD (*Desplegant la interacció dinàmica entre processos mecànics i moleculars en el plegament cerebral*), l'objectiu del qual és estudiar el plegament cortical des del punt de vista de la mecànica, la biologia cel·lular i la genètica.

Referència:

Singh, A., Del-Valle-Anton, L., de Juan Romero, C., Zhang, Z., Fernández Ortuño, E., Mahesh, A., Espinós, A., Soler, R., Cárdenas, A., Fernández, V., Lusby, R., Tiwari, V. K. and Borrell, V. (2024). **Gene regulatory landscape of cerebral cortex folding**. *Science Advances*. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.adn1640>