

València, 6 de junio de 2024

Descubren un mecanismo que sienta las bases para que se produzcan pliegues en la corteza cerebral

- Un trabajo coliderado por el Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH) demuestra que las marcas epigenéticas son un mecanismo clave en las instrucciones a los genes para expresarse y formar pliegues
- Según el estudio, publicado en ‘Science Advances’, una proteína llamada ‘Cux2’ tiene la capacidad de alterar el patrón del plegamiento cerebral en hurones e inducirlo en ratones

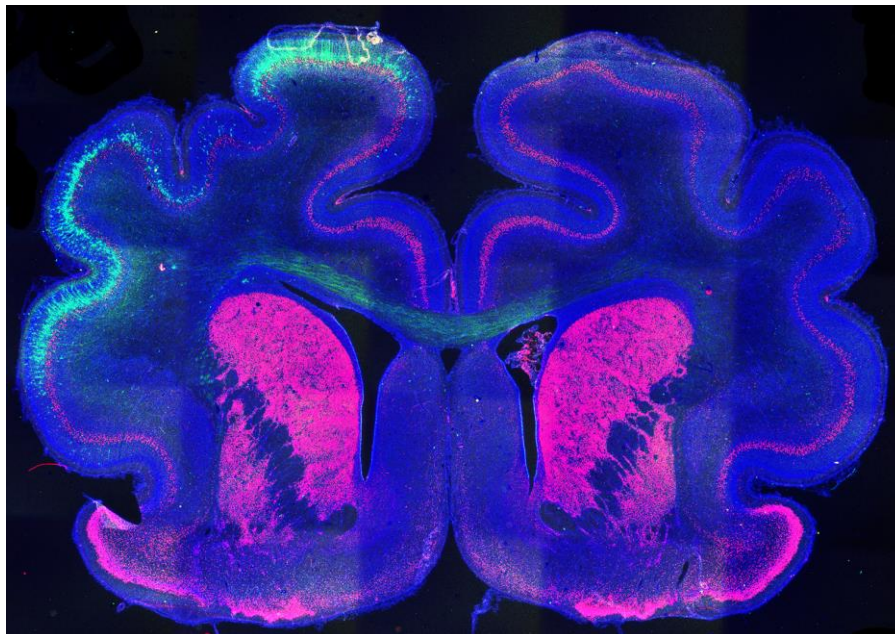


Imagen del cerebro de un hurón que muestra el patrón de plegamiento alterado (izquierda) por la proteína Cux2.
Créditos: IN (CSIC-UMH).

Determinar los factores genéticos y epigenéticos que influyen en el plegamiento cerebral es el objetivo del último estudio coliderado por 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. Este trabajo, publicado en la revista *Science Advances*, demuestra que las marcas epigenéticas son un mecanismo clave en las instrucciones que dan lugar a los pliegues de la corteza cerebral, y que una proteína llamada Cux2 juega un papel determinante en este proceso. El plegamiento es una característica del cerebro humano que, cuando falla, produce graves problemas de aprendizaje e intelectuales.

El equipo de Borrell ya había desarrollado un protomapa que establece a nivel genético dónde se generarán los giros y los surcos en el cerebro durante una etapa del desarrollo embrionario, cuando todavía no han comenzado a generarse. “Al principio la corteza es lisa, pero hay unas zonas que crecerán muchísimo y darán lugar a giros, mientras que al lado hay otras que crecerán menos y quedarán hundidas, formando un surco”, explica **Víctor Borrell**, profesor de investigación del CSIC en el IN. “Esto se debe a que hay miles de genes que se expresan en la corteza del embrión mientras se está desarrollando, pero no lo hacen en la misma cantidad en todas las zonas”, añade.

Gracias a la colaboración con **Vijay K. Tiwari** en el Instituto Wellcome-Wolfson de Medicina Experimental de la Queen’s University de Belfast (Reino Unido), han podido llevar esta investigación un paso más allá. “Ahora hemos observado todo el ADN de las células y sus modificaciones epigenéticas, que determinan el comportamiento de los genes, para entender los mecanismos que dan lugar a su expresión”, señala Borrell. Estudiaron la marca epigenética H3K27ac, un indicador que predice la expresión de los genes, y los resultados fueron sorprendentes: en muchos lugares donde esta marca estaba presente no se producía la expresión de genes. Buscaron respuesta en una proteína, Cux2, que regula la expresión de genes y cuya participación en la diferenciación de neuronas y formación de circuitos neuronales es conocida.

Cux2, un factor maestro

Para verificar la influencia de Cux2 en el plegamiento del cerebro introdujeron el ADN que codifica esta proteína dentro del cerebro de embriones de ratones y hurones durante su gestación. Gracias a esto confirmaron que Cux2 es capaz de alterar los patrones, formando pliegues en la corteza cerebral del ratón, que es lisa, y alterando completamente el patrón de plegamiento del hurón. “Hemos determinado que Cux2 es un factor maestro que tiene la capacidad de aprovechar el paisaje epigenético para que se produzcan los cambios que llevan a la expresión miles de genes que hacen cosas diferentes y que la combinación de todo ello hace posible que se formen los pliegues”, explica **Lucía del Valle Antón**, investigadora del IN y coprimera autora del artículo.

Mediante una técnica conocida como *single-cell sequencing* analizaron los cambios que Cux2 causa en las células para que se generen los giros. Comprobaron que hay un tipo de células madre que generan neuronas (células de glía radial) que prácticamente desaparece, causando que otros tipos de estas células proliferen en mayor cantidad. Esto no afecta solo al tipo de célula que da lugar a las neuronas sino también al linaje celular que siguen, algo directamente implicado con el desarrollo de giros y surcos en el cerebro.

El plegamiento es una característica del cerebro humano cuyo fallo conlleva graves problemas de aprendizaje e intelectuales. En ocasiones los pacientes tienen mutaciones genéticas que causan malformaciones en su cerebro por falta de giros. En esta línea, Borrell destaca que realizar investigación básica: “es fundamental para conocer la biología que hay detrás de estas enfermedades y nos permite estar un poco más cerca de encontrar posibles soluciones”, remarca.

Este trabajo recibido financiación del Consejo Europeo de Investigación (ERC) en el marco del programa Horizon Europe de la Unión Europea; de la Agencia Estatal de Investigación del 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; la Fundación “La Caixa”; la Sociedad Alemana de Investigación; la Fundación Novo Nordisk; y la Fundación Nacional Danesa de Investigación (DNRF). La investigación forma parte de la Synergy Grant del ERC UNFOLD (*Desplegando la interacción dinámica entre procesos mecánicos y moleculares en el plegamiento cerebral*), cuyo objetivo es estudiar el plegamiento cortical desde el punto de vista de la mecánica, la biología celular y la genética.

Referencia:

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>