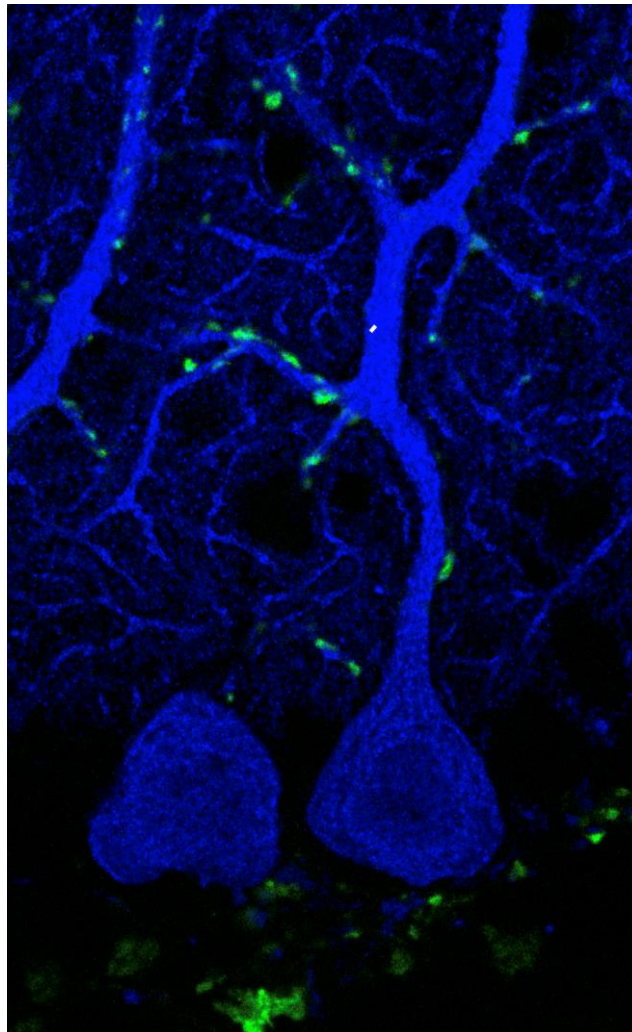


València, 9 de juliol de 2024

Troben un mecanisme determinant per a la formació de sinapsi en el cerebel

- Un estudi coliderat per l'Institut de Neurociències (CSIC-UMH) demostra que un dels receptors del neurotransmissor glutamat és imprescindible per a generar la plasticitat sinàptica del cerebel
- Les disfuncions en les sinapsis generen trastorns cerebrals com a epilèpsia, malaltia de Parkinson, depressió, esquizofrènia o autisme



Imatge de microscòpia d'expansió amb botons sinàptics (verd) de fibres grimpadores sobre una cèl·lula de Purkinje (blava) del cerebel d'un ratolí, expressant receptors de kainat. Crèdits: IN (CSIC-UMH).

L'Institut de Neurociències (IN), centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i la Universitat Miguel Hernández (UMH) d'Elx, lidera junt amb la Universitat de Keio a Tòquio (Japó) un treball que demostra el paper crucial d'un dels receptors del neurotransmissor glutamat en el funcionament de les sinapsis del cerebel. En un treball que publica hui la revista *Cell Reports* descriuen el mecanisme molecular pel qual els receptors de kainat no sols actuen com a receptors sinàptics, sinó també com a 'bastides' que suporten l'estructura de les connexions entre neurones. Aquests resultats possibiliten el disseny de nous connectors sinàptics usant combinacions específiques de subunitats dels receptors de kainat, i ofereixen vies prometedores per a futures aplicacions terapèutiques.

Les sinapsis són els punts de connexió que estableixen unes neurones amb altres per a transmetre informació a través d'impulsos nerviosos. Perquè aquesta comunicació ocorregui, la neurona presinàptica allibera un neurotransmissor i la postsinàptica el rep. El laboratori de Fisiologia Sinàptica que dirigeix l'investigador del CSIC a l'IN **Juan Lerma** ha investigat extensament els receptors de glutamat, un neurotransmissor que intervé en diferents processos del sistema nerviós central, i particularment els de kainat, una de les tres famílies de receptors de glutamat que medien la comunicació entre les neurones. "Durant molts anys, hem intentat esbrinar quina és la funció dels receptors de kainat en la fisiologia sinàptica i en les patologies del cervell", apunta l'investigador.

El seu laboratori ha fet progressos significatius en la comprensió dels rols d'aquestes proteïnes en la comunicació sinàptica que, quan és disfuncional, genera múltiples trastorns neurològics i neuropsiquiàtrics. Aquest equip de l'IN havia detectat prèviament el paper que la proteïna GluK4, una de les cinc subunitats que formen els receptors de kainat, pot exercir en veure's sobreexpressada en patologies com l'autisme, la depressió i l'ansietat. També van demostrar que la proteïna GluK1 es troba triplicada en pacients amb Síndrome de Down, i que aquests nivells descompensats són responsables dels dèficits de memòria espacial d'aquests pacients.

D'altra banda, el laboratori que dirigeix **Michisuke Yuzaki** al departament de Neurofisiologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Keio a Tòquio, ha estudiat el funcionament de les sinapsis al cerebel i ha descobert que en aquesta regió es produeix una interacció entre les proteïnes C1ql1 i Gai3 per a possibilitar la formació de les sinapsis. No obstant això, els resultats d'aquest nou estudi modifiquen eixe concepte en demostrar que, sense la interacció de totes dues proteïnes amb els receptors de kainat, les sinapsis no es formen: "La col·laboració entre tots dos laboratoris ens ha permès combinar la nostra experiència i coneixements per a redefinir per complet la formació de sinapsi en el cerebel", destaca Yuzaki.

En aquesta línia, els experts van confirmar que la presència de GluK4, que expressa les neurones de Purkinje cerebel·loses, és imprescindible perquè es produísca la interacció que sustenta la transmissió sinàptica entre les fibres grimpadores i aquestes neurones. Per a confirmar-ho, els investigadors van utilitzar models de ratolí en els quals van manipular genèticament l'expressió d'aquestes proteïnes. Els resultats dels experiments, que es van dur a terme tant en el laboratori de Lerma, a Alacant, com en el de Yuzaki, a Tòquio, mostren que al cerebel la plasticitat sinàptica, necessària per a

l'aprenentatge motor, es veu seriosament afectada quan se suprimeix qualsevol d'aquests receptors de kainat, sent tots dos necessaris per a la formació de sinapsi.

Problemes quan la plasticitat sinàptica falla

“La plasticitat sinàptica és la capacitat que té el nostre cervell per a formar eixes connexions i modular-les en funció de les seues necessitats”, explica la investigadora Ana Valero Paternain, coprimera autora de l'article, i afig: “Quan aquesta plasticitat falla al cerebel, es produeixen seriosos problemes d'aprenentatge motor”. “Al laboratori hem comprovat que quan el número de sinapsi és reduït els ratolins no són capaços d'aprendre comportaments motors”, indica Wataru Kakegawa, l'altre coprimer autor de l'article.

Els connectors sinàptics sintètics basats en l'estructura de proteïnes anàlogues han demostrat ser viables en la restauració de sinapsis danyades en models de ratolí de la malaltia d'Alzheimer i lesions espinals, per tant, els resultats plantegen vies d'estudi prometedores per a futures aplicacions terapèutiques.

Aquest estudi ha estat possible gràcies al finançament del Ministeri d'Educació, Cultura, Esports, Ciència i Tecnologia del Japó (MEXT); l'Agència Japonesa de Ciència i Tecnologia (JST); l'Agència Estatal d'Investigació - Ministeri Espanyol de Ciència, Innovació i Universitats; i el programa PROMETEU de la Generalitat Valenciana.

Referència:

Kakegawa, W., Paternain, A.V., Matsuda, K., Aller, M.I., Iida, I., Miura, E., Kazuya Nozawa, K., Yamasaki, T., Sakimura, K., Yuzaki, M. and Lerma, J. (2024). ***Kainate receptors regulate synaptic integrity and plasticity by forming a complex with synaptic organizers in the cerebellum.*** *Cell Reports*. DOI: [10.1016/j.celrep.2024.114427](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114427).