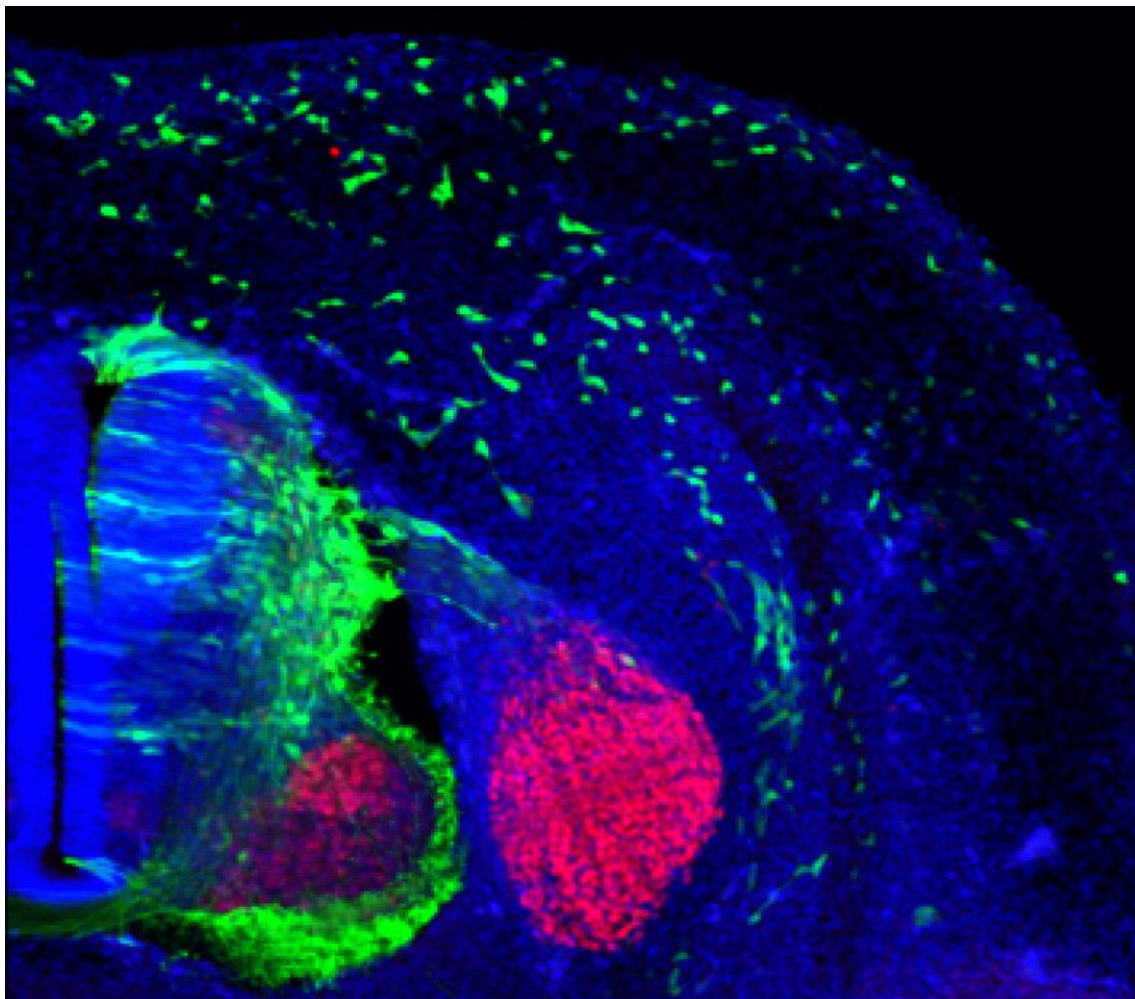


València, 12 de desembre de 2024

Revelen un pont clau en la comunicació genètica del desenvolupament craniofacial

- Un estudi col·laborat per l'Institut de Neurociències (CSIC-UMH) descobreix els gens que controlen la migració cel·lular de la qual depèn el desenvolupament de l'estructura facial
- La troballa ofereix noves perspectives sobre els defectes craniofacials característics de la síndrome de Coffin-Siris, i podrien obrir vies per a tractar altres desordres del desenvolupament



El gen *ZIC2* impulsa la migració de les cèl·lules de la cresta neural (en verd) durant etapes embrionàries primerenques, un procés essencial per a la formació del sistema nerviós dels vertebrats. Crèdits: IN (CSIC-UMH).

Un equip internacional coliderat des de l'Institut de Neurociències (IN), centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i la Universitat Miguel Hernández (UMH) d'Elx, ha identificat un mecanisme genètic essencial que regula la formació i migració de les cèl·lules de la cresta neural cranial, fonamentals per al desenvolupament de l'estructura facial. Aquesta troballa, publicada en la revista *The American Journal of Human Genetics*, amplia el coneixement dels rols que exerceixen determinats gens en un pas crític que succeeix en el desenvolupament embrionari, i obri la porta a una major comprensió de les causes genètiques després d'unes certes malalties congènites.

Aquest treball, liderat per la professora d'investigació del CSIC **Eloísa Herrera**, que dirigeix el laboratori Generació i regeneració de circuits bilaterals a l'IN, i per **Marco Trizzino**, el laboratori del qual a l'Imperial College de Londres és expert en l'estudi de cèl·lules mare humanes, ha revelat com el gen ZIC2, en col·laboració amb el complex ARID1A-BAF, exerceix un paper crucial en un procés conegut com a transició epiteli-mesènquima (EMT, en anglés). Aquest procés permet que les cèl·lules canvien de forma i migren cap als seus destins en l'embrió per a formar òrgans i teixits, incloent-hi les estructures facials.

Pacients amb la síndrome de Coffin-Siris

L'equip va realitzar experiments amb cèl·lules mare derivades de pacients amb la síndrome de Coffin-Siris (CSS), un trastorn genètic rar que ocorre quan hi ha insuficiència en la funció d'aquests gens i que es caracteritza per anomalies en diverses parts del cos, incloent-hi problemes en les extremitats, retarde intel·lectual i malformacions craniofacials. Aquestes cèl·lules es van utilitzar per a estudiar com les alteracions genètiques en ARID1A afecten els programes genètics de l'EMT i la funció del gen ZIC2. Les anàlisis van incloure tècniques avançades com a rNA-seq i Xip-seq, que van permetre identificar els gens regulats per aquest eix molecular.

Ademés, l'equip va emprar models animals, com a ratolins i embrions de pollastre, per a observar *in vivo* com ZIC2 regula la migració de les cèl·lules de la cresta neural i comprovar els defectes associats a la pèrdua d'ARID1A en el desenvolupament craniofacial. "Així descobrim que ZIC2 s'expressa en les cèl·lules premigratòries de la cresta neural, just abans que aquestes comencen el seu desplaçament", apunta Herrera.

Possibles tractaments en malalties genètiques

Els resultats de l'estudi revelen que ARID1A controla un programa genètic essencial per a l'EMT i que ZIC2 és un dels gens més importants en aquest procés. Si ARID1A no funciona correctament, ZIC2 no pot ocupar els llocs genòmics necessaris per a activar gens de l'EMT, la qual cosa interfereix en la migració de la cresta neural, desencadenant trajectòries cel·lulars aberrants i ocasionant defectes craniofacials.

Aquesta investigació llança llum sobre els mecanismes genètics que subjauen al desenvolupament craniofacial i, a més, ofereix pistes importants per al desenvolupament de teràpies dirigides. "Conèixer com interactuen ZIC2 i ARID1A en el

desenvolupament ens dona una eina clau per a explorar possibles tractaments en malalties genètiques congènites”, conclou Herrera.

Aquest treball ha estat possible gràcies al finançament de l'Agència Estatal d'Investigació del Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats; la Fundació "la Caixa"; el programa PROMETEU de la Generalitat Valenciana; el Programa Severo Ochoa per a Centres d'Excel·lència; la G. Harold and Leila I. Mathers Foundation; i els Instituts Nacionals de Salut del Departament de Salut i Serveis Humans dels Estats Units.

Referència:

Barnada, S.M., Giner de Gracia, A., Morenilla-Palao, C., López-Cascales, M.T., Scopa, C., Waltrich Jr., F.J., Mikkers, H.M.M., Cicardi, M.E., Karlin, J., Trotti, D., Peterson, K.A., Brugmann, S.A., Santen, G.W.E., McMahon, S.B., Herrera, E. and Trizzino, M. (2024). ***ARID1A-BAF coordinates ZIC2 genomic occupancy for epithelial-to-mesenchymal transition in cranial neural crest specification.*** *The American Journal of Human Genetics* 111, 1-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2024.07.022>