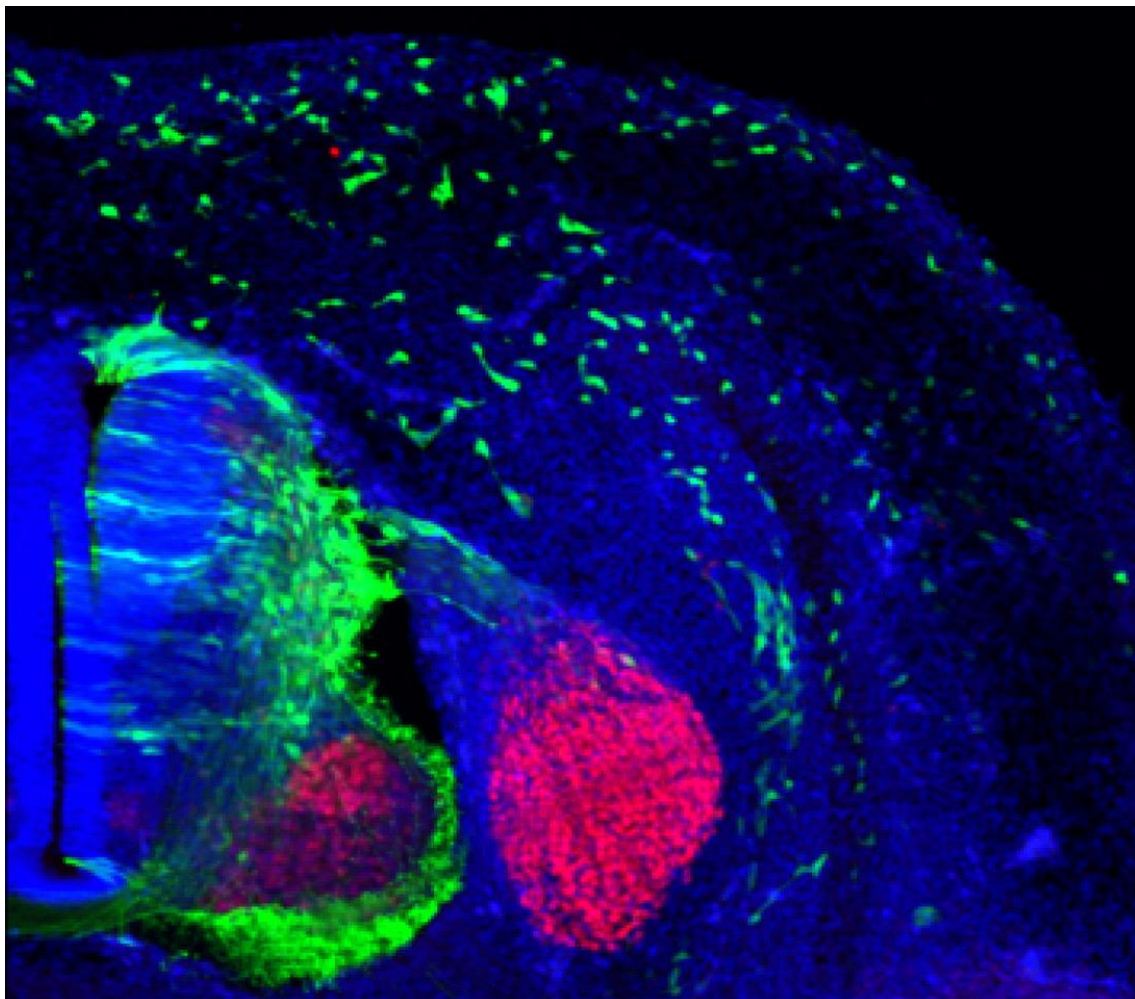


València, 12 de diciembre de 2024

Revelan un puente clave en la comunicación genética del desarrollo craneofacial

- Un estudio coliderado por el Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH) descubre los genes que controlan la migración celular de la que depende el desarrollo de la estructura facial
- El hallazgo ofrece nuevas perspectivas sobre los defectos craneofaciales característicos del síndrome de Coffin-Siris, y podrían abrir vías para tratar otros desórdenes del desarrollo



El gen *ZIC2* impulsa la migración de las células de la cresta neural (en verde) durante etapas embrionarias tempranas, un proceso esencial para la formación del sistema nervioso de los vertebrados. Créditos: IN (CSIC-UMH).

Un equipo internacional coliderado desde el Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, ha identificado un mecanismo genético esencial que regula la formación y migración de las células de la cresta neural craneal, fundamentales para el desarrollo de la estructura facial. Este hallazgo, publicado en la revista *The American Journal of Human Genetics*, amplía el conocimiento de los roles que desempeñan determinados genes en un paso crítico que sucede en el desarrollo embrionario, y abre la puerta a una mayor comprensión de las causas genéticas tras ciertas enfermedades congénitas.

Este trabajo, liderado por la profesora de investigación del CSIC **Eloísa Herrera**, que dirige el laboratorio Generación y regeneración de circuitos bilaterales en el IN, y por **Marco Trizzino**, cuyo laboratorio en el Imperial College de Londres es experto en el estudio de células madre humanas, ha desvelado cómo el gen *ZIC2*, en colaboración con el complejo *ARID1A-BAF*, desempeña un papel crucial en un proceso conocido como transición epitelio-mesénquima (EMT, en inglés). Este proceso permite que las células cambien de forma y migren hacia sus destinos en el embrión para formar órganos y tejidos, incluyendo las estructuras faciales.

Pacientes con el síndrome de Coffin-Siris

El equipo realizó experimentos con células madre derivadas de pacientes con el síndrome de Coffin-Siris (CSS), un trastorno genético raro que ocurre cuando hay insuficiencia en la función de estos genes y que se caracteriza por anomalías en varias partes del cuerpo, incluyendo problemas en las extremidades, retraso intelectual y malformaciones craneofaciales. Estas células se utilizaron para estudiar cómo las alteraciones genéticas en *ARID1A* afectan los programas genéticos del EMT y la función del gen *ZIC2*. Los análisis incluyeron técnicas avanzadas como RNA-seq y ChIP-seq, que permitieron identificar los genes regulados por este eje molecular.

Además, el equipo empleó modelos animales, como ratones y embriones de pollo, para observar *in vivo* cómo *ZIC2* regula la migración de las células de la cresta neural y comprobar los defectos asociados a la pérdida de *ARID1A* en el desarrollo craneofacial. “Así descubrimos que *ZIC2* se expresa en las células premigratorias de la cresta neural, justo antes de que estas comiencen su desplazamiento”, apunta Herrera.

Posibles tratamientos en enfermedades genéticas

Los resultados del estudio revelan que *ARID1A* controla un programa genético esencial para la EMT y que *ZIC2* es uno de los genes más importantes en este proceso. Si *ARID1A* no funciona correctamente, *ZIC2* no puede ocupar los sitios genómicos necesarios para activar genes de la EMT, lo que interfiere en la migración de la cresta neural, desencadenando trayectorias celulares aberrantes y ocasionando defectos craneofaciales.

Esta investigación arroja luz sobre los mecanismos genéticos que subyacen al desarrollo craneofacial y, además, ofrece pistas importantes para el desarrollo de terapias dirigidas. “Conocer cómo interactúan ZIC2 y ARID1A en el desarrollo nos da una herramienta clave para explorar posibles tratamientos en enfermedades genéticas congénitas”, concluye Herrera.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de la Agencia Estatal de Investigación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; la Fundación “la Caixa”; el programa PROMETEO de la Generalitat Valenciana; el Programa Severo Ochoa para Centros de Excelencia; la G. Harold and Leila Y. Mathers Foundation; y los Institutos Nacionales de Salud del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos.

Referencia:

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>