

València, 23 de gener de 2025

Un treball de l'Institut de Neurociències revela nous mecanismes essencials per al desenvolupament del circuit visual

- La proteïna EphA4, clau en l'organització del sistema visual, exerceix funcions inesperades com a 'cola cel·lular' durant el desenvolupament embrionari
- Els resultats d'aquest treball, publicat en la revista *Journal of Neuroscience*, contribueixen a un millor enteniment de l'important paper de l'adhesió axonal en la formació del circuit visual



Retina de ratolí on s'observen les cèl·lules ganglionars que sobreexpressen EphA4 formant agregats (verd) i els seus axons marcats en roig, fonamentals per a la correcta connectivitat del sistema visual. Font: Journal of Neuroscience.

Un equip d'investigadors 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 nou paper de la proteïna EphA4 en el desenvolupament del sistema visual. Aquest descobriment desafia teories consolidades sobre la guia axonal en demostrar que, a més de repel·lir axons, la proteïna EphA4 pot promoure l'adhesió en combinació amb la molècula efrinaB1. Aquest mecanisme, que actua com una 'cola cel·lular' durant el desenvolupament, és essencial perquè els axons de les cèl·lules

ganglionars de la retina es connecten de manera precisa amb el cervell, organitzant el mapa visual.

El treball, liderat per la investigadora Eloísa Herrera, que dirigeix el laboratori Generació i regeneració de circuits bilaterals a l'IN, s'ha publicat recentment en la revista *Journal of Neuroscience*. Els resultats d'aquest estudi podrien tindre implicacions més enllà de la visió, contribuint a l'enteniment dels mecanismes de la migració cel·lular i el desenvolupament d'altres processos cel·lulars en l'embrió en desenvolupament.

Canvi de paradigma en la guia axonal

Les cèl·lules ganglionars de la retina són neurones que transmeten informació visual des de l'ull al cervell. Durant el desenvolupament embrionari, aquestes cèl·lules estenen llargs axons que han d'aconseguir regions específiques al cervell, en un procés guiat per molècules senyalitzadores. Les proteïnes Eph i les seues ligands, les efrines, funcionen com un sofisticat sistema de posicionament molecular que permet a les neurones trobar el seu camí durant el desenvolupament. Les efrines actuen a mode de GPS molecular assenyalant les direccions que han de prendre els axons neuronals. Les proteïnes Eph interpreten aquests senyals per a guiar el seu moviment.

Fins ara, es considerava que les interaccions entre les Eph i les efrines mediaven exclusivament respostes de repulsió axonal per a dirigir les seues trajectòries. No obstant això, aquest nou estudi revela que EphA4, en combinació amb un de les seues ligands, l'efrina B1, genera una resposta d'adhesió crítica per a l'ancoratge axonal: "Hem descobert que, en unes certes condicions, EphA4 canvia de funció, passant de repel·lir axons a promoure la seua adhesió", explica Eloísa Herrera.

La capacitat de promoure adhesió és clau perquè els axons s'ancoren en el lloc correcte, garantint un mapa visual precís. En aquesta línia, la investigadora Verónica Murcia, primera autora de l'article, destaca que: "Els mecanismes cel·lulars que controlen la formació dels circuits neuronals són molt més versàtils del que imaginàvem. És fascinant que una mateixa proteïna tinga la capacitat de funcionar com un semàfor que a vegades deté i altres vegades facilita el pas depenent del lligant al que s'unisca".

Per a dur a terme aquest estudi, l'equip va combinar tècniques genètiques i d'imatge avançades amb l'ús d'un model animal de ratolins modificats genèticament per a eliminar l'expressió de la proteïna EphA4. Ademés, mitjançant electroporació *in utero*, van aconseguir marcar i seguir axons individuals des de la retina fins al colicle superior, un nucli cerebral que organitza el mapa visual. "Aquesta tècnica ens va permetre analitzar amb precisió com l'absència d'EphA4 afecta específicament a uns certs axons en zones concretes del cervell en desenvolupament", afegí la investigadora.

Els resultats van mostrar que, sense EphA4, els axons provinents de zones específiques de la retina no es connectaven adequadament en les zones del cervell on han de formar un mapa. "Aquests experiments no sols confirmen la importància d'EphA4 en l'adhesió axonal, sinó que també suggereixen que aquest mecanisme podria ser rellevant en altres processos del desenvolupament embrionari en els quals aquesta proteïna s'expressa

també de manera molt prominent com és la formació dels somitas, que són estructures transitòries que es formen a banda i banda del tub neural durant el desenvolupament embrionari que donen origen a les cèl·lules que formaran les vèrtebres i costelles, la dermis de la pell dorsal, els músculs esquelètics de l'esquena i de les extremitats", apunta Herrera.

Aquest treball ha estat possible gràcies al finançament de l'Agència Espanyola d'Investigació (AEI) – Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats, el programa PROMETEU de la Generalitat Valenciana, la Fundació "la Caixa", el projecte CelMa-ENVELLEIX de la Fundació ICAR i el Programa Severo Ochoa per a Centres d'Excel·lència.

Referència:

Murcia-Belmonte, V., Chauvin, G., Coca, Y., Escalante, A., Klein, R. and Herrera, E. (2025). ***EphA4 mediates ephrinB1-dependent adhesion in retinal ganglion cells.*** *Journal of Neuroscience*, 45(4): e0043242024. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0043-24.2024>