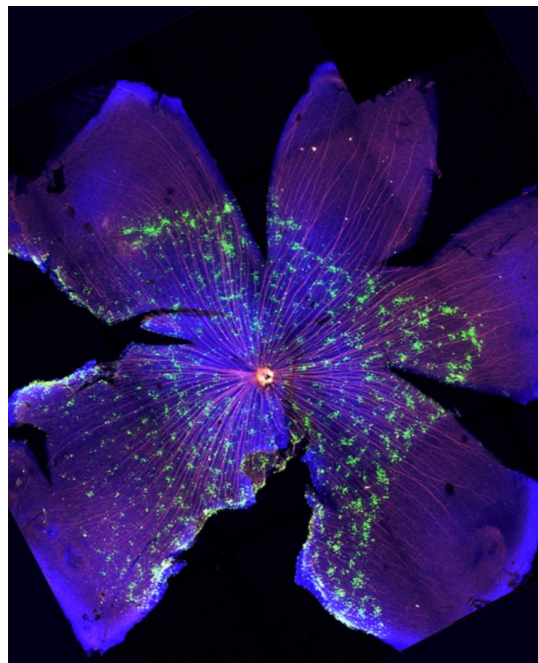


València, 23 de enero de 2025

Un trabajo del Instituto de Neurociencias revela nuevos mecanismos esenciales para el desarrollo del circuito visual

- La proteína EphA4, clave en la organización del sistema visual, desempeña funciones inesperadas como 'pegamento celular' durante el desarrollo embrionario
- Los resultados de este trabajo, publicado en la revista *Journal of Neuroscience*, contribuyen a un mejor entendimiento del importante papel de la adhesión axonal en la formación del circuito visual



Retina de ratón donde se observan las células ganglionares que sobreexpresan EphA4 formando agregados (verde) y sus axones marcados en rojo, fundamentales para la correcta conectividad del sistema visual. Fuente: *Journal of Neuroscience*.

Un equipo de investigadores del Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, ha identificado un novedoso papel de la proteína EphA4 en el desarrollo del sistema visual. Este descubrimiento desafía teorías consolidadas sobre

la guía axonal al demostrar que, además de repeler axones, la proteína EphA4 puede promover la adhesión en combinación con la molécula efrinaB1. Este mecanismo, que actúa como un ‘pegamento celular’ durante el desarrollo, es esencial para que los axones de las células ganglionares de la retina se conecten de manera precisa con el cerebro, organizando el mapa visual.

El trabajo, liderado por la investigadora Eloísa Herrera, que dirige el laboratorio Generación y regeneración de circuitos bilaterales en el IN, se ha publicado recientemente en la revista *Journal of Neuroscience*. Los resultados de este estudio podrían tener implicaciones más allá de la visión, contribuyendo al entendimiento de los mecanismos de la migración celular y el desarrollo de otros procesos celulares en el embrión en desarrollo.

Cambio de paradigma en la guía axonal

Las células ganglionares de la retina son neuronas que transmiten información visual desde el ojo al cerebro. Durante el desarrollo embrionario, estas células extienden largos axones que deben alcanzar regiones específicas en el cerebro, en un proceso guiado por moléculas señalizadoras. Las proteínas Eph y sus ligandos, las efrinas, funcionan como un sofisticado sistema de posicionamiento molecular que permite a las neuronas encontrar su camino durante el desarrollo. Las efrinas actúan a modo de GPS molecular señalando las direcciones que deben tomar los axones neuronales. Las proteínas Eph interpretan estas señales para guiar su movimiento.

Hasta ahora, se consideraba que las interacciones entre las Eph y las efrinas mediaban exclusivamente respuestas de repulsión axonal para dirigir sus trayectorias. Sin embargo, este nuevo estudio revela que EphA4, en combinación con uno de sus ligandos, la efrina B1, genera una respuesta de adhesión crítica para el anclaje axonal: “Hemos descubierto que, en ciertas condiciones, EphA4 cambia de función, pasando de repeler axones a promover su adhesión”, explica Eloísa Herrera.

La capacidad de promover adhesión es clave para que los axones se anclen en el lugar correcto, garantizando un mapa visual preciso. En esta línea, la investigadora Verónica Murcia, primera autora del artículo, destaca que: “Los mecanismos celulares que controlan la formación de los circuitos neuronales son mucho más versátiles de lo que imaginábamos. Es fascinante que una misma proteína tenga la capacidad de funcionar como un semáforo que a veces detiene y otras veces facilita el paso dependiendo del ligando al que se una”.

Para llevar a cabo este estudio, el equipo combinó técnicas genéticas y de imagen avanzadas con el uso de un modelo animal de ratones modificados genéticamente para eliminar la expresión de la proteína EphA4. Además, mediante electroporación *in utero*, lograron marcar y seguir axones individuales desde la retina hasta el colículo superior, un núcleo cerebral que organiza el mapa visual. “Esta técnica nos permitió analizar con precisión cómo la ausencia de EphA4 afecta específicamente a ciertos axones en zonas concretas del cerebro en desarrollo”, añade la investigadora.

Los resultados mostraron que, sin EphA4, los axones provenientes de zonas específicas de la retina no se conectaban adecuadamente en las zonas del cerebro donde tienen que formar un mapa. “Estos experimentos no solo confirman la importancia de EphA4 en la adhesión axonal, sino que también sugieren que este mecanismo podría ser relevante en otros procesos del desarrollo embrionario en los que esta proteína se expresa también de manera muy prominente como es la formación de los somitas, que son estructuras transitorias que se forman a ambos lados del tubo neural durante el desarrollo embrionario que dan origen a las células que formarán las vértebras y costillas, la dermis de la piel dorsal, los músculos esqueléticos de la espalda y de las extremidades”, apunta Herrera.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de la Agencia Española de Investigación (AEI) – Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, el programa PROMETEO de la Generalitat Valenciana, la Fundación “la Caixa”, el proyecto CelMa-ENVEJECE de la Fundación ICAR y el Programa Severo Ochoa para Centros de Excelencia.

Referencia:

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>