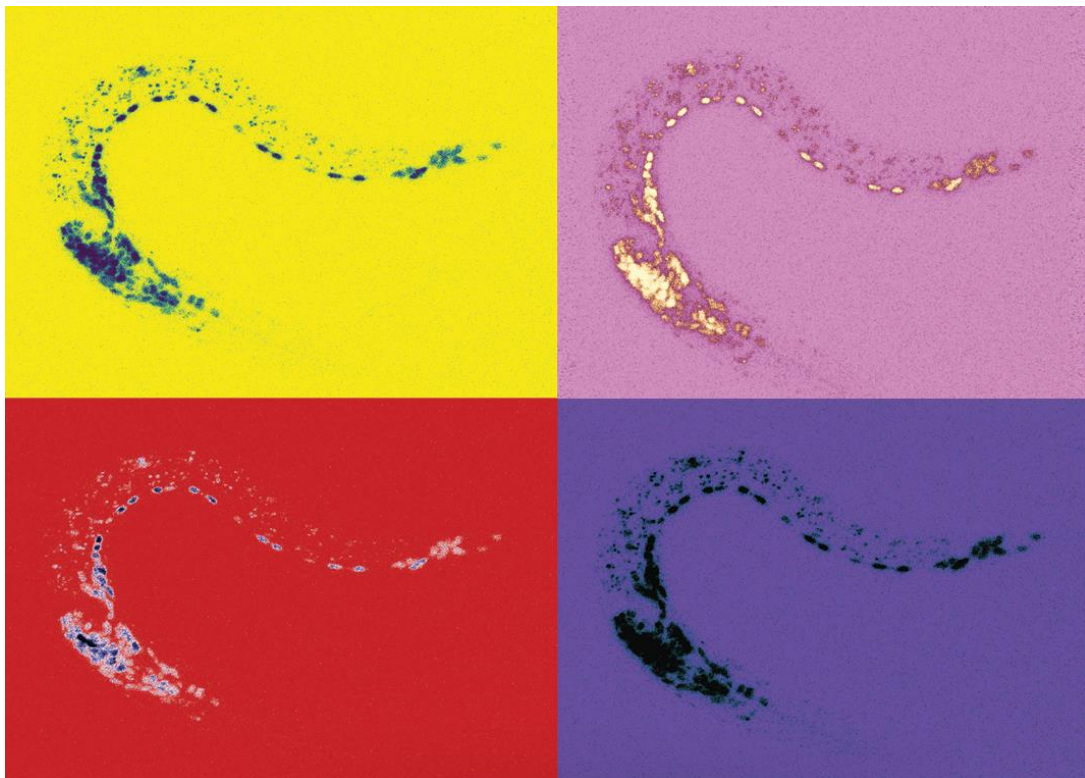


València, 20 de febrer de 2025

Revelen un mecanisme clau per a controlar l'activitat dels reguladors d'identitat neuronal

- L'Institut de Neurociències (CSIC-UMH) descobreix que un factor essencial per a la identitat neuronal es regula per 'splicing' alternatiu, conservat en l'evolució
- Aquest estudi, publicat en la revista 'Gens & Development', llança llum sobre com s'estableix la identitat neuronal, l'alteració de la qual pot contribuir al desenvolupament de trastorns neurològics



Cuc transgènic en el qual el factor de *splicing* UNC-75, marcat amb el fluoròfor mScarlet, revela la seua expressió en tot el sistema nerviós. El cuc va ser generat mitjançant edició genètica amb la tecnologia CRISPR-Cas9. Crèdits: Gens & Development.

Un equip d'investigació de l'Institut de Neurociències (IN), centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i la Universitat Miguel Hernández (UMH) d'Elx, en col·laboració amb investigadors de la Universitat de Columbia (Nova York, EUA), ha identificat un mecanisme que regula la producció de dues proteïnes diferents a partir

d'un mateix gen. Aquest descobriment té implicacions per a la comprensió de la identitat neuronal en vertebrats, ja que molts dels mecanismes descoberts en el model animal estudiat, el cuc *C. elegans*, són presents en ratolins, humans i altres espècies.

L'estudi liderat per l'investigador Eduardo Leyva Díaz, responsable de la línia emergent Mecanismes moleculars de la identitat neuronal a l'IN, revela que el gen *ceh-44* (homòleg del gen *CUX1* en humans i ratolins) dona lloc a dos isoformes completament distintes, variants d'una mateixa proteïna que pot tindre diferències en la seua estructura o funció. Una d'elles actua com un factor de transcripció essencial per a la regulació de gens neuronals, mentre que l'altra codifica una proteïna transmembrana amb funció encara desconeguda localitzada en l'aparell de Golgi, un orgànu present en les cèl·lules que actua com el seu 'centre logístic'.

"El més sorprenent és que aquesta organització gènica es manté en vertebrats, la qual cosa suggereix que podria exercir un paper fonamental en l'especificació neuronal en espècies més complexes", explica Leyva Díaz. La identitat d'una cèl·lula determina la seua morfologia i funcions durant la seua vida. En el cas de les neurones, la seua estructura és particularment singular, ja que, una vegada formades durant el desenvolupament, mai tornen a dividir-se.

Això implica que la seua funció ha de mantindre's de manera estable al llarg de tota la seua existència. Per a aconseguir-ho, les neurones expressen un conjunt específic de gens que defineixen la seua activitat dins dels circuits cerebrals. Qualsevol alteració en aquest procés pot comprometre la seua funció i contribuir al desenvolupament de trastorns neurològics.

Aquest treball llança llum sobre com la identitat neuronal s'estableix i es manté mitjançant un mecanisme de *splicing* alternatiu. El *splicing* és un procés essencial en l'expressió dels gens mitjançant el qual s'eliminen fragments no codificants de l'ARN missatger per a generar proteïnes funcionals. Actua com un editor de vídeo: elimina escenes irrellevants i junta els millors fragments per a contar una història comprensible. En alguns casos, aquest procés permet que un mateix gen done lloc a proteïnes diferents, depenent de com s'acoblen els fragments codificants d'ARN.

L'equip de l'IN ha identificat que la producció de la versió neuronal de la proteïna *CEH-44* depén d'un factor de *splicing* conservat, anomenat *UNC-75* en *C. elegans* i *CELF* en vertebrats. Aquest mecanisme és clau en la identitat neuronal perquè permet la producció selectiva de proteïnes específiques en el sistema nerviós. "Hem pogut demostrar que *UNC-75/CELF* actua com un regulador fonamental d'aquest procés, promovent la producció de la isoforma neuronal i suprimint l'alternativa no neuronal", explica Leyva Díaz.

Un cuc clau per a entendre el cervell

Per a desenvolupar aquesta investigació, els experts van emprar el model animal *C. elegans*, un xicotet nematode àmpliament utilitzat en biologia a causa de la seua senzillesa genètica i el seu ràpid cicle de vida. Malgrat la seua aparent simplicitat, aquest

cuc posseeix un sistema nerviós ben caracteritzat amb 302 neurones, el desenvolupament i les connexions de les quals sinàptiques han sigut mapatges detalladament. “Treballar amb *C. elegans* ens permet realitzar modificacions genètiques precises de manera ràpida i reproduïble, la qual cosa facilita la identificació de mecanismes conservats en la regulació de la identitat neuronal”, assenyala Leyva Díaz.

A més, la seua transparència permet visualitzar l'expressió de gens en organismes vius mitjançant tècniques de fluorescència, la qual cosa ha sigut clau en aquest estudi. L'equip, que va comptar amb la col·laboració del laboratori que l'expert en mecanismes d'especificació neuronal Oliver Hobert dirigeix en la Universitat de Columbia (Nova York, EUA), va emprar eines d'edició genètica basades en CRISPR-Cas9 i tècniques avançades de microscòpia per a caracteritzar el mecanisme.

Patologies on la identitat neuronal es perd

Els resultats de l'estudi obrin noves vies d'investigació en neurociència del desenvolupament. El següent objectiu de l'equip és determinar si aquest mecanisme de *splicing* es manté en vertebrats i com pot afectar la formació de circuits neuronals en el cervell: “Sabem que el gen CUX1 en humans és essencial per a l'especificació de neurones en les capes superiors de l'escorça cerebral i per a la formació del cos callós, però encara desconeixem com es regula la seua expressió”, assenyala Leyva Díaz. En aquesta línia, l'investigador destaca que “comprendre com es genera i manté la identitat de les neurones és crucial per a desxifrar el desenvolupament del sistema nerviós i podria tindre implicacions en patologies on aquesta identitat es perd”.

Aquest treball ha estat possible gràcies al finançament de l'Institut Mèdic Howard Hughes (EUA) i del programa GenT per a la Contractació d'Investigadors Doctors d'Excel·lència de la Generalitat Valenciana. L'equip agraeix a la investigadora de l'Institut de Neurociències Guillermina López Bendito per acollir-lo al seu laboratori, brindant un entorn idoni per al desenvolupament d'aquesta investigació.

Font: Institut de Neurociències, CSIC-UMH

Referència:

Leyva-Díaz, E., Cesar, M., Pe, K., Jordá-Llorens, J.I., Jessica Valdivia, J. and Hobert, O. (2025). **Alternative splicing controls pan-neuronal homeobox gene expresión.** *Genes & Development*, 39:(3-4), 209–220. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.352184.124>



José Ignacio Jordá Llorens, Eduardo Leyva Díaz i Jessica Valdivia García, investigadors de l'IN CSIC-UMH.