

Valencia, 4 de noviembre de 2019

Científicos del Instituto de Neurociencias descubren un mecanismo que explica los problemas de orientación espacial en las personas con síndrome de Down

- El trabajo, publicado en la revista *Nature Communications*, ha sido desarrollado por el grupo de investigadores liderados por el profesor de investigación Juan Lerma
- La triplicación del gen **GRIK1**, situado en el cromosoma 21, es la causa de las alteraciones en la transmisión sináptica inhibitoria en una zona del hipocampo, estructura del cerebro relacionada con la memoria y la orientación

Investigadores del Instituto de Neurociencias, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández (UMH), liderados por el profesor de investigación del CSIC Juan Lerma, han identificado el gen denominado **GRIK1**, un gen fundamental en el equilibrio entre excitación e inhibición en el cerebro, como una de las causas que provocan que las personas con síndrome de Down tengan problemas de orientación espacial. El hallazgo ha sido publicado en la revista *Nature Communications*.

El gen **GRIK1** está situado en el cromosoma 21, del que las personas con síndrome de Down tienen tres copias, en lugar de las dos habituales, y por tanto una dosis mayor. Este gen juega un papel muy importante en la comunicación entre las neuronas y se encarga de regular la liberación del principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, denominado **GABA**.

Para mantener una función cerebral adecuada es necesaria una buena regulación de la comunicación entre las neuronas. Esta comunicación se realiza a través de neurotransmisores y puede ser excitatoria o inhibitoria, que serían el equivalente al acelerador y el freno, respectivamente, del sistema nervioso. La liberación de neurotransmisores excitadores o inhibidores tiene lugar en los puntos de contacto entre las neuronas, denominados sinapsis. Es el correcto equilibrio de la neurotransmisión excitadora e inhibitoria lo que hace posible que los circuitos neuronales funcionen adecuadamente. Cuando ese equilibrio se rompe, aparecen patologías aparentemente

diferentes como ansiedad, depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar o del espectro autista, pero todas ellas con una base común.

“Hemos visto en modelos de ratón de síndrome de Down que hay un problema de desequilibrio entre excitación e inhibición de determinados circuitos neuronales del hipocampo, una estructura del cerebro relacionada con la memoria y la orientación en el espacio. Este desequilibrio depende de la dosis de Grik1. Mediante técnicas de manipulación genética, hemos normalizado la dosis de Grik1 en nuestro modelo de síndrome de Down, consiguiendo revertir ese desequilibrio entre excitación e inhibición”, explica Lerma.

“Cuando se normaliza la dosis de este gen en este ratón transgénico, los problemas de memoria espacial desaparecen”, señala Sergio Valbuena, primer autor del estudio.

Cambios sutiles

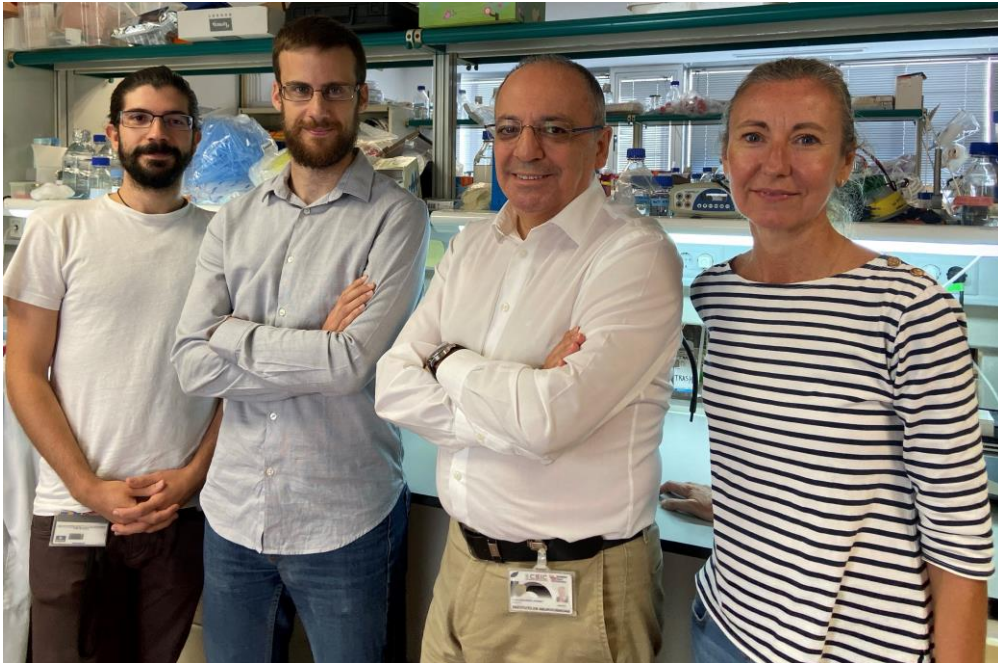
El profesor Lerma destaca que los cambios que producen ese desequilibrio entre excitación e inhibición son sutiles y habían pasado desapercibidos a lo largo de los años de estudio sobre el Síndrome de Down.

El pasado año, el grupo del profesor Lerma ya demostró cómo cambios ligeros en la intensidad de la transmisión sináptica provocan modificaciones importantes en el comportamiento, que se manifiestan de forma distinta en función de la estructura del cerebro que se ve afectada.

Cuando los cambios en la intensidad de la transmisión sináptica tienen lugar en la amígdala, afectan al procesamiento emocional y pueden alterar las respuestas de miedo o ansiedad. Si se producen en la corteza prefrontal, pueden dar lugar a problemas en las relaciones personales o a un aumento de la agresividad, detalla Juan Lerma. Y ahora este nuevo estudio demuestra que un desequilibrio similar en el hipocampo da lugar a alteraciones relacionadas con la memoria espacial, que se traducen en los fallos de orientación que padecen las personas con síndrome de Down.

El síndrome de Down es la causa genética más frecuente de discapacidad cognitiva, por lo que desentrañar los mecanismos fisiológicos responsables de esos déficits es un reto importante. Descrito por primera vez en 1866 por John Langdon Down, a quien debe su nombre, el síndrome de Down se caracteriza por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 en vez de las dos habituales, lo que da lugar a diversos problemas médicos.

Sergio Valbuena, Álvaro García, Wilfrid Mazier, Ana V. Paternain & Juan Lerma. ***Unbalanced dendritic inhibition of CA1 neurons drives spatial-memory deficits in the Ts2Cje Down syndrome model.*** Nature Communications. In press. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13004-9>



De izquierda a derecha: Álvaro García, Sergio Valbuena, Juan Lerma y Ana V. Paternain.
CRÉDITO: Instituto de Neurociencias.

Más información:
Javier Martín López
Tel.: 96.362.27.57

<http://www.dicv.csic.es>
jmartin@dicv.csic.es