

Valencia, 22 de octubre de 2020

Descubren que los micro RNAs son fundamentales en el desarrollo temprano del cerebro

- **Un trabajo liderado por el Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH) señala que los pequeños fragmentos de RNA con función reguladora son mucho más importantes para el desarrollo cerebral de lo que se sospechaba, y en etapas mucho más tempranas de lo admitido hasta ahora**
- **Este hallazgo apoya la idea de que los miRNAs pueden usarse como una estrategia terapéutica para la intervención genética de la enfermedad oncogénica pediátrica**

Un estudio liderado por el laboratorio de Victor Borrell, investigador del Instituto de Neurociencias, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández (UMH), ha descubierto que los micro RNAs (miRNAs) juegan un papel fundamental y hasta ahora desconocido en el desarrollo temprano del cerebro. Este hallazgo, publicado en la revista internacional *The EMBO Journal*, demuestra una relevancia sin precedentes de los miRNAs en el desarrollo embrionario del cerebro, con potenciales implicaciones en el cáncer cerebral pediátrico.

Los miRNAs son pequeñas hebras de ARN con forma de horquilla implicadas en la regulación de la expresión génica y en muchos procesos del desarrollo. Sin embargo, se sabía poco hasta el momento de su papel en el desarrollo temprano del telencéfalo, la región más externa y voluminosa del cerebro, que incluye a la corteza cerebral y los núcleos basales, entre otras estructuras. El telencéfalo sustenta las funciones intelectuales más complejas como la motivación, la planificación y la toma de decisiones.

La investigación demuestra que los miRNAs son mucho más importantes para el desarrollo cerebral de lo que se sospechaba, y que lo son en etapas mucho más tempranas de lo admitido hasta ahora. Así, han comprobado que la pérdida temprana de miRNAs no solo conlleva mucha muerte celular, como habían notificado trabajos previos, sino que cambia significativamente la proliferación y el linaje de las células progenitoras neurales, que pasan de un proceso normal de autorrenovación y neurogénesis (formación de nuevas neuronas) a otro completamente anómalo de pérdida de adhesión y expansión celular, característico del desarrollo de tumores.

Según Borrell, “nuestros resultados sugieren una relevancia general de la desregulación de los miRNAs en la aparición de malformaciones del desarrollo cerebral temprano y, potencialmente, otros tejidos de origen ectodérmico, como la piel”.

Debido a las limitaciones de los modelos de ratón utilizados hasta ahora, estos nuevos roles de los miRNA habían pasado desapercibidos. Sin embargo, este nuevo trabajo demuestra que los miRNAs son esenciales para mantener la homeostasis celular de las capas germinativas del embrión en desarrollo, que dan origen a tejidos y órganos, y regulan la dinámica de las células madre neurales y la neurogénesis en el telencéfalo en desarrollo.

En el trabajo se ha utilizado un modelo de ratón denominado Rx-Dicer, que tiene la particularidad de perder los miRNAs 3 días antes que los modelos utilizados previamente, en concreto a los 7,5 días del desarrollo embrionario de los ratones.

Esto se ha conseguido mediante la eliminación en etapas mucho más tempranas que en estudios anteriores de una encima denominada Dicer, esencial para la formación de miRNAs. La precocidad en la pérdida de miRNAs de este ratón mutante ha permitido constatar la aparición de una desorganización tisular muy grave en el telencéfalo rostral y la formación masiva de agrupaciones circulares de células, denominadas rosetas, semejantes a las que se observan en algunos cánceres pediátricos de cerebro.

Los ratones mutantes Rx-Dicer utilizados en este estudio se caracterizan por la pérdida particularmente importante de una familia concreta de micro RNAs, denominada let-7, que se expresan a altos niveles durante el desarrollo cerebral y reprimen directamente la expresión de toda una batería de genes. En particular, esta investigación muestra que los miRNAs let-7 son fundamentales para mantener a niveles bajos la actividad de la proteína supresora de tumores p53 y la proteína Irs2, que promueve la proliferación celular necesaria para el crecimiento normal del cerebro durante el desarrollo embrionario.

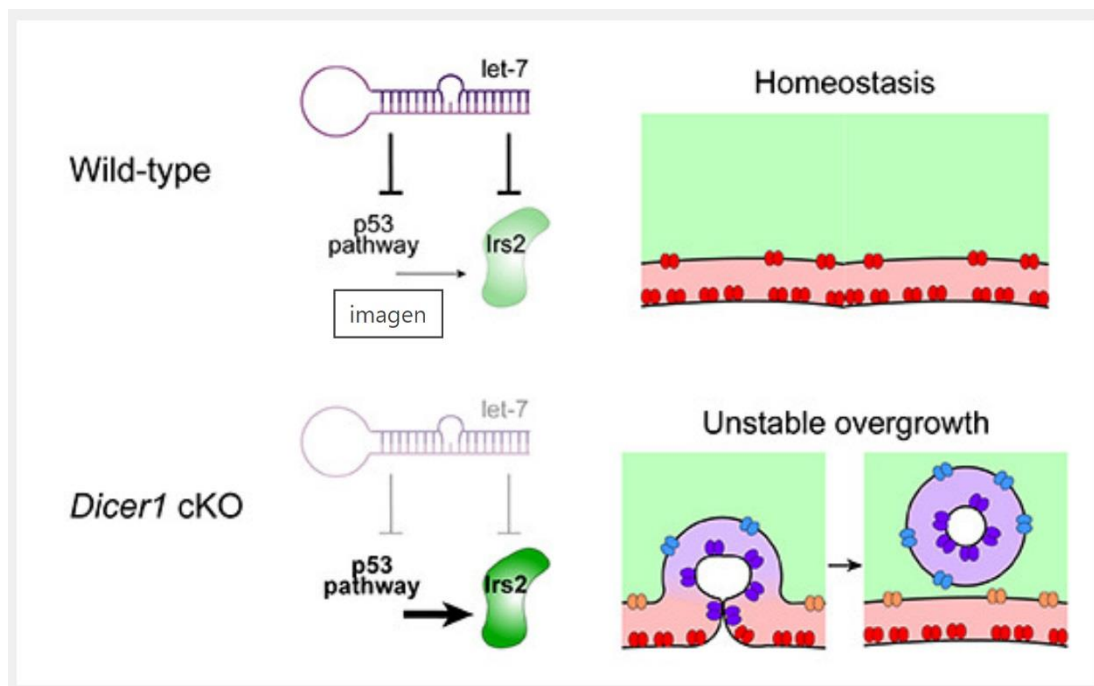
La drástica reducción de los miRNA let-7 provoca un aumento de Irs2 que conduce a la hiperproliferación y pérdida de adhesión de las células progenitoras, lo que lleva a la formación de verdaderas rosetas similares a las que caracterizan algunos cánceres cerebrales pediátricos.

Los efectos dañinos de Irs2 sobre la hiperproliferación de progenitores telencefálicos, y el beneficio de let-7 corrigiendo este defecto, pudieron reproducirse en este estudio en organoides cerebrales humanos en cultivo, conocidos coloquialmente como “minicerebros”, lo que demuestra que se trata de un mecanismo fuertemente conservado también en nuestra especie.

Estos nuevos resultados también son consistentes con los datos clínicos acumulados hasta la fecha que muestran que la desregulación de los miRNAs está relacionada con muchos tipos de cáncer. “Estos hallazgos apoyan la idea de que los miRNAs pueden usarse como una estrategia terapéutica para la intervención genética de la enfermedad oncogénica pediátrica”, concluye Víctor Borrell.

Virginia Fernández, María Ángeles Martínez-Martínez, Anna Prieto-Colomina, Adrián Cárdenas, Rafael Soler, Martina Dori, Ugo Tomasello, Yuki Nomura, José P López-Atalaya, Federico Calegari, Víctor Borrell. **Repression of *Irs2* by *let-7* miRNAs is essential for homeostasis of the telencephalic neuroepithelium.** THE EMBO Journal. DOI: [10.15252/embj.2020105479](https://doi.org/10.15252/embj.2020105479)

Ver vídeo explicativo: [enlace](#)



Los microARN *let-7* dependientes de *Dicer1* son fundamentales para reprimir la actividad de la vía *p53* y los niveles de expresión de *Irs2* en el neuroepitelio telencefálico temprano, que de lo contrario entra en hiperproliferación y pérdida de adhesión de las células progenitoras, lo que lleva a la formación de verdaderas rosetas que recuerdan a los cánceres pediátricos.

Más información:

g.prensa@dicv.csic.es

Tel.: 963 622 757

Sergio Villalba / CSIC Comunicación Valencia

Fuente: Instituto de Neurociencias

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