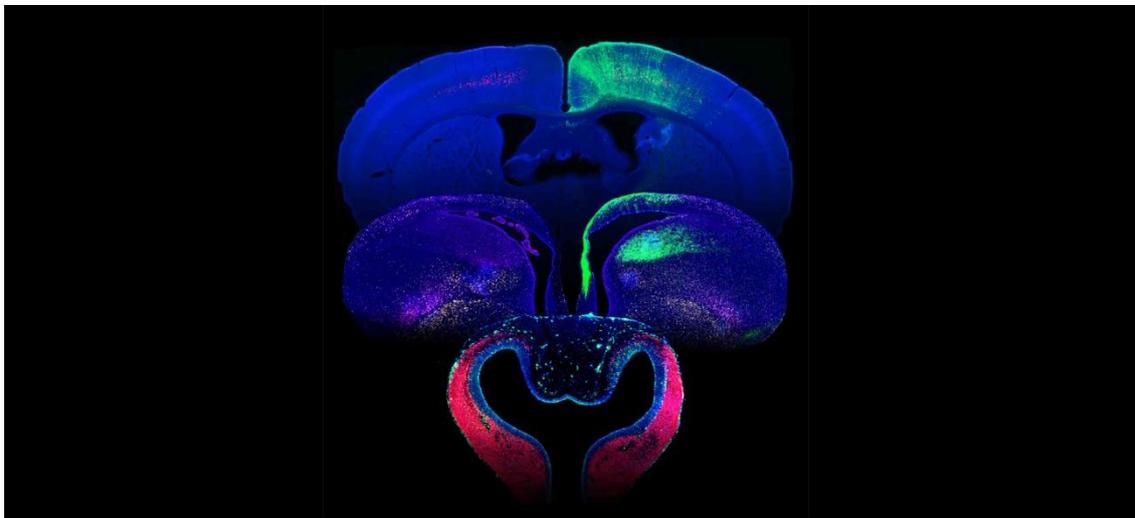




Alicante/Madrid, viernes 29 de junio de 2018

Identifican un mecanismo genético que permitió la evolución de la corteza cerebral de los mamíferos

- El trabajo demuestra que el nivel de actividad de genes conservados durante la evolución fue clave en la expansión de la corteza cerebral
- El hallazgo avanza en la comprensión de un proceso fundamental para dotar al ser humano de características únicas



Imágenes de fluorescencia de cortes de cerebro de serpiente (frente), pollo (intermedio) y ratón (detrás) ilustrando las diferencias en grosor, tamaño y cantidad de neuronas en la corteza cerebral (verde). /CSIC-UMH

Científicos españoles identifican por primera vez una señal molecular clave para la expansión de la corteza cerebral y la adquisición de su compleja arquitectura durante la evolución de los mamíferos. Un estudio internacional liderado por el equipo de Víctor Borrell en el Instituto de Neurociencias, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández de Elche, demuestra que dicha evolución no se debió a la aparición de nuevos genes, como se ha sugerido recientemente, sino a la regulación fina de los mecanismos genéticos que ya existen en

los reptiles y que son comunes a todos los amniotas (reptiles, anfibios y aves). Los resultados se publican en la revista *Cell*.

Las dimensiones del cerebro son diferentes en reptiles, aves y mamíferos debido, fundamentalmente, a la diferencia de tamaño y complejidad de la corteza cerebral, que llega a su máximo exponente en el ser humano. Compuesta de seis capas, frente a las tres de reptiles y aves, nuestra corteza cerebral nos permite desarrollar características exclusivamente humanas, como la creatividad, el lenguaje, la escritura, la risa, las artes o la capacidad de planificar acciones y prever sus consecuencias.

La expansión de la corteza cerebral se inició con el paso a tierra de los anfibios, en el Cámbrico, hace unos 500 millones de años, momento en el que se produjo la aparición de los amniotas. Dejar el medio acuático supuso un gran reto para el primitivo cerebro, que experimentó profundas modificaciones para integrar la nueva información visual, acústica y olfativa que recibía fuera del agua, así como para adaptarse a la nueva locomoción terrestre, que necesitó el desarrollo de una musculatura corporal específica para mover las extremidades anteriores y posteriores.

Todas estas modificaciones hicieron evolucionar la pequeña y primitiva corteza cerebral de los anfibios hasta convertirse en la mucho más grande y compleja de los mamíferos. Esto ocurrió gracias a un importante aumento en el número y tipos de neuronas. “El desarrollo de la corteza cerebral depende en gran medida de las células de glía radial, las células madre encargadas de generar neuronas y de guiarlas durante el desarrollo embrionario hasta sus destinos finales dentro del cerebro”, explica Víctor Borrell, investigador del CSIC en el Instituto de Neurociencias de Alicante. “El incremento en la neurogénesis embrionaria a lo largo de la evolución dependió de una decisión binaria de las células de glía radial: la de generar neuronas de forma directa o indirecta”, añade el científico.

Las células madres de las neuronas

En reptiles y aves, la mayoría de las neuronas corticales son producidas directamente a partir de las células de glía radial, mientras que en la neocorteza de los mamíferos la mayoría de las neuronas se producen de forma indirecta a través de células progenitoras intermedias, que se agrupan en la denominada zona subventricular, exclusiva del cerebro de los mamíferos. Este proceso para generar nuevas neuronas, aunque más lento, permitió una amplificación exponencial del número de neuronas producidas y la aparición de nuevos tipos de neurona, que impulsó la evolución de la corteza cerebral.

Hasta ahora, se desconocían los mecanismos que regularon esta expansión de la corteza cerebral desde las tres capas de los reptiles y aves a las seis capas de los mamíferos. El equipo de Víctor Borrell, señalan los investigadores, ha avanzado significativamente en la comprensión (tanto a nivel celular como genético) de cómo tuvo lugar esta evolución, fundamental para dotar al ser humano de características únicas.

Fue la regulación de los niveles de actividad de una vía de señalización altamente conservada, la del gen *Robo* (abreviatura de *Roundabout*, en inglés “rotonda”), la que hizo posible el cambio en la forma de generar nuevas neuronas, pasando de una neurogénesis directa y poco ineficaz a otra indirecta, mucho más productiva. Mientras que la neurogénesis directa, propia de reptiles y aves, limita el número de neuronas nuevas y, por tanto, el tamaño de la corteza cerebral, la aparición de la neurogénesis indirecta permitió la producción de un volumen de neuronas sin precedentes. Esto se logró con la disminución de la expresión del gen *Robo* durante la evolución de los amniotas.

Los investigadores del Instituto de Neurociencias ha utilizado experimentos de ganancia y pérdida de función génica en embriones de ratón, pollo y serpientes, y también en organoides cerebrales humanos, para demostrar que los niveles bajos del gen *Robo*, combinados con niveles altos del gen *Dll1*, son necesarios y suficientes para conducir a la neurogénesis indirecta, que permitió el desarrollo de la corteza cerebral cada vez más grande y compleja de los mamíferos. Además, han comprobado experimentalmente en serpientes y aves que la disminución de la señal de *Robo* y la potenciación de *Dll1* recapitula este proceso evolutivo, dando lugar a la formación de células madre que solo se forman en el cerebro de mamíferos, y que son necesarias para la neurogénesis indirecta, también exclusiva de mamíferos.

En este estudio han colaborado investigadores de la Universidad de Ginebra (Suiza), el Instituto Max Planck (Alemania) y las Universidades de Stanford y Thomas Jefferson (EE. UU.).

A. Cárdenas, A. Villalba, C. de Juan Romero, E. Picó, C. Kyrousi, A. C. Tzika, M. Tessier-Lavigne, Le Ma, M. Drukker, S. Cappello y V. Borrell. Evolution of Cortical Neurogenesis in Amniotes Controlled by *Robo* Signaling Levels. *Cell*. DOI: 10.1016/j.cell.2018.06.007