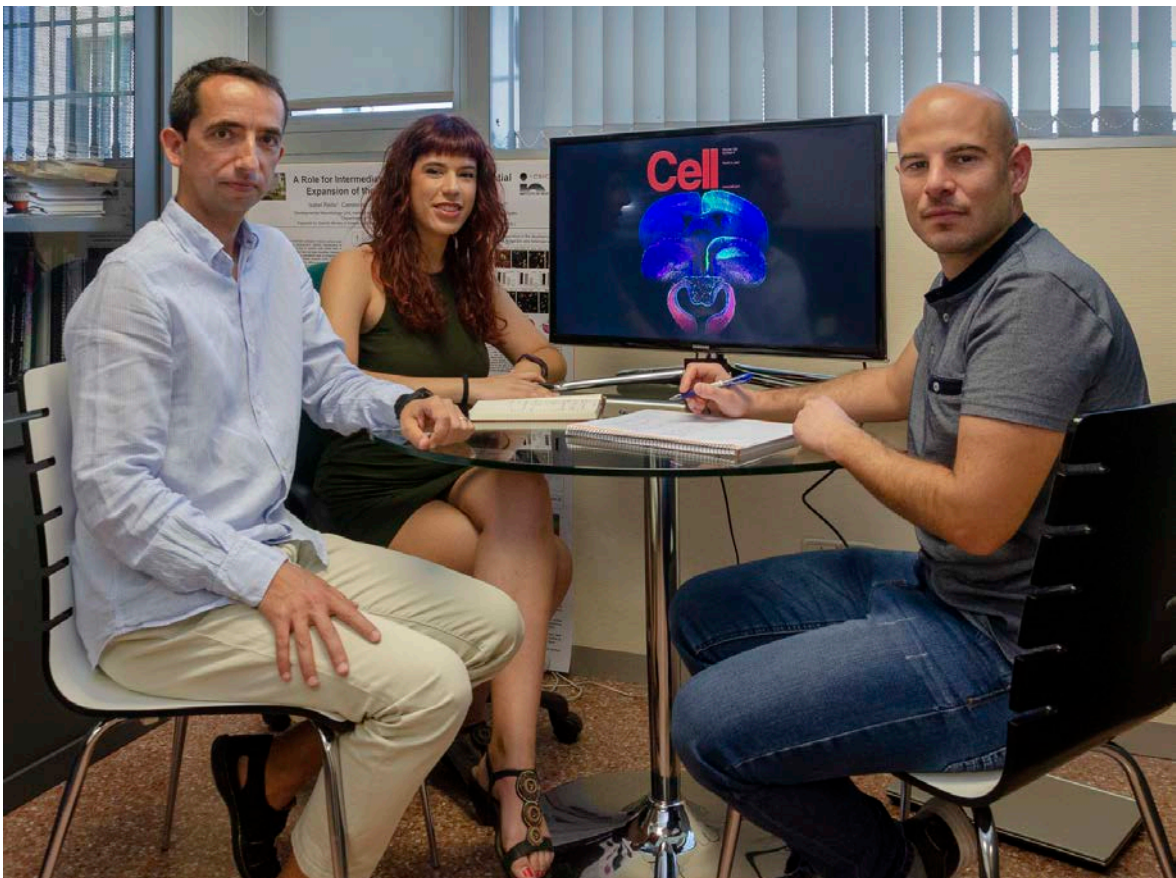


IDENTIFICAN UN MECANISMO GENÉTICO NUEVO QUE EXPANDIÓ NUESTRA CORTEZA CEREBRAL DESDE LOS REPTILES

- El nivel de actividad de genes ampliamente conservados durante la evolución, y no la aparición de nuevos genes, fue la clave para la expansión de la corteza cerebral y la aparición de su complejidad en los mamíferos
- Esta modulación dio lugar a una nueva forma de neurogénesis más eficiente que hizo posible la multiplicación exponencial del número de neuronas, la expansión de la corteza cerebral en mamíferos y, con ello, la aparición en última instancia de las capacidades que nos definen como humanos.
- Este importante descubrimiento del Grupo de Neurogénesis y Expansión Cortical que dirige el doctor Víctor Borrell, del Instituto de Neurociencias en Alicante, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández y el CSIC, se publica en Cell.



El tamaño del cerebro es radicalmente diferente entre reptiles, aves y mamíferos debido fundamentalmente a la diferencia de tamaño y complejidad de la corteza cerebral, que llega a su máximo exponente en nuestra especie. Compuesta de seis capas, frente a las tres de reptiles y aves, la corteza cerebral nos permite controlar actividades 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, cuando la diversidad de formas de vida experimentó una gran explosión. En ese momento se produjo la aparición de los amniotas (reptiles, anfibios y aves), cuyo embrión estaba provisto de una cavidad rellena de líquido (amnios) que les permitía independizarse del agua para su reproducción y desarrollo.

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 aumento sin parangón en el número y tipos de neuronas, que permitió el paso de una corteza formada por tres capas de células, denominada paleocorteza (corteza antigua) propia de los reptiles, a otra más evolucionada y con seis capas, típica de los mamíferos, denominada neocorteza (corteza nueva).

Este gran salto cualitativo fue fundamental para el aumento progresivo en las capacidades cognitivas en las distintas especies de mamíferos, llegando en última instancia al elevado nivel de los primates y el ser humano.

Las células madre de las neuronas

El desarrollo de la corteza cerebral depende en gran medida de las células de glía radial, células madre del cerebro embrionario encargadas de generar neuronas y de guiarlas durante el desarrollo embrionario hasta sus destinos finales dentro del cerebro. **El incremento en esa neurogénesis embrionaria a lo largo de la evolución dependió de una decisión binaria de las células de glía radial:** la de generar neuronas directamente o no.

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, “la cuna de las neuronas”, exclusiva del cerebro de los mamíferos. Este proceso, aunque más lento, permitió una amplificación exponencial de la producción de neuronas nuevas, que impulsó la evolución de la corteza a cerebral.

Hasta ahora **se desconocían los mecanismos que regularon la expansión de la corteza cerebral durante la evolución**, desde las tres capas de los reptiles y aves a las seis capas de los mamíferos. El laboratorio del doctor Víctor Borrell, del Instituto de Neurociencias de Alicante, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández de Elche y el CSIC, ha dado un paso muy importante precisamente para comprender, tanto a nivel celular como genético, cómo tuvo lugar esta evolución de la corteza cerebral, fundamental para llegar a dotarnos de las características que nos hacen humanos.

En concreto, **han identificado por primera vez una señal molecular clave para la expansión de la corteza cerebral y la aparición de la compleja arquitectura de la “moderna” corteza de los mamíferos (neocorteza)**. Este hallazgo se hace aún más importante porque demuestra que esta evolución **no se debió a la aparición de nuevos genes**, como se ha sugerido recientemente, si no a la **regulación fina de mecanismos genéticos ya existentes en reptiles** y comunes en todos los amniotas.

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 e ineficaz a otra indirecta, **mucho más eficaz**. Mientras que la neurogénesis directa, propia de reptiles y aves, es de baja productividad y limita el número de neuronas nuevas y, por tanto, el tamaño de la corteza cerebral, la neurogénesis indirecta permitió **la producción de un volumen de neuronas sin precedentes**, que hizo posible la expansión de la corteza cerebral en los mamíferos más evolucionados. Esto se logró con la disminución de la expresión de Robo durante la evolución de los amniotas, el mecanismo primario que impulsó la expansión y aumentó la complejidad de la corteza cerebral de los mamíferos.

Como demostración, el equipo del doctor Borrell ha utilizado **experimentos de ganancia y pérdida de función génica en embriones de ratones, pollos y serpientes, y también en organoides cerebrales humanos**, para demostrar que niveles bajos del gen Robo, combinado 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 en el cerebro de estas células madre que solo se forman en el cerebro de mamíferos**, y que son necesarias para la neurogénesis indirecta, también exclusiva de mamíferos.

Víctor Borrell es Investigador Científico del CSIC y Vicedirector del Instituto de Neurociencias en Alicante. Su laboratorio es líder mundial en el estudio de la expansión evolutiva de la corteza cerebral y su plegamiento. Sus descubrimientos y aproximaciones experimentales innovadoras han marcado el camino a todo un campo de investigación actualmente en efervescencia, principalmente por su conocimiento y visión del proceso evolutivo. Galardonado con un proyecto del European Research Council, ha descubierto múltiples mecanismos celulares y genéticos fundamentales en este proceso (Cerebral Cortex 2011, Cell 2013, EMBO J 2015, Nat Comm 2016). El último de ellos, publicado en mayo del año pasado (Cell 2017), identificó un mecanismo hasta entonces desconocido que permite la formación de surcos en la corteza cerebral para aumentar su superficie.