

## Un pequeño ARN, responsable del gran tamaño de la corteza cerebral humana

- Este microARN, denominado MIR3607, está **activo durante el desarrollo embrionario de los mamíferos que tienen un cerebro muy grande**, como el humano, **pero no en aquellos de cerebro pequeño como el ratón**.
- Su principal función es aumentar el número de células madre neurales para potenciar la formación de neuronas, según un trabajo del grupo de Neurogénesis y Expansión cortical liderado por Víctor Borrell, del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC en Alicante.
- La expresión de MIR3607 durante el desarrollo embrionario fue seleccionada por la evolución para potenciar en la mayoría de los mamíferos la expansión de la corteza cerebral, la parte más evolucionada del cerebro.
- En roedores como el ratón, la pérdida de este microARN condujo a un cerebro pequeño y liso, a diferencia de la mayoría de los mamíferos, que evolucionaron hacia cerebros grandes y plegados.

**12 de enero de 2022** - El número de genes específicos y exclusivos del ser humano es relativamente pequeño, mientras que el número de genes conservados y que se expresan en la corteza cerebral en distintas especies de mamíferos durante el desarrollo embrionario es mucho mayor. Cómo la expresión de estos genes tan conservados que guían el desarrollo de la corteza cerebral, se ha regulado de forma tan diferente durante la evolución en distintas especies, desde los roedores hasta la humana, era una pregunta fundamental aún por resolver.

En un artículo que publica hoy la revista *Science Advances*, investigadores del Instituto de Neurociencias CSIC-UMH, en Alicante, liderados por el Dr. Víctor Borrell, director del grupo “Neurogénesis y expansión cortical”, ha investigado esta cuestión centrándose en un gen que da lugar a un microRNA denominado MIR3607. Y han descubierto que, en especies con cerebros pequeños, como el ratón, la pérdida de la expresión, o “silenciamiento”, de MIR3607 durante la evolución condujo a una dramática disminución del tamaño de su corteza cerebral, que en última instancia determina el tamaño del cerebro. Además, su corteza cerebral se volvió lisa, frente a la de la mayoría de los mamíferos, que ha ido aumentando su superficie mediante circunvoluciones y surcos, a modo de un relieve de picos y valles.

Los mecanismos genéticos que subyacen a esta pérdida secundaria en la evolución del cerebro de los roedores eran completamente desconocidos hasta ahora. “Con nuestro trabajo mostramos que el microARN MIR3607 se expresa embrionariamente en la gran corteza cerebral de los primates y carnívoros, como el hurón, pero no en el ratón.” señala Víctor Borrell.

Los microARN (miARNs) son pequeños ARN que no dan lugar a proteínas, sino que regulan la expresión de otros genes, por lo que son esenciales durante el desarrollo embrionario. De hecho, la evolución de las distintas especies animales va en paralelo a la aparición de nuevos miARNs que han promovido la diversidad durante el desarrollo embrionario. Sin embargo, a

pesar de la capacidad de los miARNs para modular la expresión de otros genes, sorprendentemente han recibido poca atención en el contexto de la evolución y expansión del cerebro.

“Con este trabajo hemos identificado a MIR3607 como un importante regulador de la cascada de señalización Wnt/ $\beta$ -Catenina, una vía con funciones clave en el desarrollo embrionario de la corteza cerebral porque regula procesos como la proliferación de las células madre y la diferenciación celular. Nuestros hallazgos encajan también con los descubrimientos recientes sobre la importancia de los miARNs en el desarrollo cortical temprano, regulando la amplificación de las células madre neurales y la homeostasis de la capa germinal de la que surgen”, explica el Dr. Borrell.

Desde el punto de vista evolutivo, estos resultados sugieren que “la pérdida de expresión de MIR3607 en el desarrollo de la corteza cerebral puede haber sido un factor clave para la reducción secundaria del tamaño del cerebro durante la evolución de los roedores. La ausencia de MIR3607 en la corteza cerebral embrionaria del ratón planteaba la cuestión clave y aún sin aclarar de cómo se regula su activación”, explica Kaviya Chinnappa, investigadora predoctoral y primera autora de este trabajo.

### **RETROCESO EN LA EVOLUCIÓN**

La tendencia general de la evolución en mamíferos hacia la expansión y el plegamiento de la corteza cerebral se invirtió en algunos grupos de mamíferos, como los monos del nuevo mundo y, sobre todo, los roedores, y sus cerebros evolucionaron haciéndose más pequeños y lisos que los de sus antepasados. “Nuestros resultados identifican por primera vez que la pérdida de MIR3607 fue seleccionada durante la evolución de los mamíferos pequeños, disminuyendo el tamaño de la corteza cerebral en los ratones”, destaca Borrell.

“Los microARNs suelen estar muy conservados entre especies animales. La semejanza de MIR3607 en el ser humano, macaco, hurón y ratón sugiere una funcionalidad conservada para este microARN en el cerebro del ratón. Por lo tanto, razonamos que, si re-expresáramos experimentalmente MIR3607 en el cerebro embrionario de ratón, podríamos arrojar luz sobre su papel durante el desarrollo cortical”, explica Chinnappa.

La expresión artificial de MIR3607 a partir de un vector de ADN desarrollado por el grupo del Dr. Borrell en la corteza cerebral de embriones de ratón permitió averiguar que la expresión de este microARN es en sí misma suficiente para promover la expansión de la zona ventricular del cerebro, la capa donde nacen las células madre que generan las neuronas. Además, corroboraron que la sobreexpresión de MIR3607 en organoides cerebrales humanos también provoca la expansión de estas células madre.