

Identifican nuevas proteínas reguladoras implicadas en la formación de los circuitos neuronales

- La formación adecuada de los circuitos neuronales durante el desarrollo embrionario es fundamental para el funcionamiento del cerebro y las alteraciones en este proceso pueden causar una amplia variedad de defectos congénitos y trastornos neurológicos que pueden aparecer más tarde en la vida.

30 de agosto de 2022.- Una investigación del Instituto de Neurociencias CSIC-UMH, en Alicante, liderada por la Dra. Eloisa Herrera, en colaboración con el Dr. Ángel Barco, ha identificado mediante análisis multiómico varias docenas de nuevos reguladores implicados en la guía de los axones neuronales para alcanzar las neuronas con las que deben conectarse, un proceso clave durante el desarrollo del sistema nervioso para la formación de los circuitos o redes neuronales. El trabajo se ha publicado en [Advanced Science](#) y ha recibido financiación de la Convocatoria CaixaResearch de Investigación en Salud, de Fundación “la Caixa”, entre otras entidades.

Para el perfecto desarrollo y funcionamiento del cerebro adulto es esencial que los axones de los distintos tipos de neuronas que integran el sistema nervioso crezcan y se dirijan hacia los lugares en los que establecerán sinapsis con otras neuronas. Hasta ahora la mayoría de las moléculas que se sabía que participaban en este proceso eran proteínas de señalización que indican a los axones por donde pueden navegar en el cerebro en desarrollo y por dónde no, o cuándo deben girar en su camino para conectarse con otras neuronas. Sin embargo, apenas se habían identificado factores de transcripción directamente implicados en la regulación de estas moléculas de señalización que marcan la trayectoria de los axones hasta su destino final.

Ahora los investigadores del Instituto de Neurociencias han ampliado el número de moléculas reguladoras implicadas en este proceso analizando dos subpoblaciones de células de la retina, denominadas ganglionares, que aunque tienen funciones equivalentes en el procesamiento de la información visual difieren en la trayectoria que siguen sus axones en su viaje hacia estructuras del cerebro como el tálamo o el colículo superior. Gracias a esas distintas trayectorias, el cerebro puede procesar las imágenes recibidas de cada ojo y generar la visión en 3D.

CRUCE DE CAMINOS

Las células ganglionares de la retina proyectan sus axones hacia dos rutas diferentes: al hemisferio cerebral del mismo lado del ojo desde el que parten (células ganglionares ipsilaterales), o bien al hemisferio contrario (células ganglionares contralaterales)

cruzando en este caso una estructura con forma de X, que sirve de cruce de caminos para los axones visuales, denominada quiasma óptico. Los axones de las neuronas situadas en la zona de la retina más cercana a la nariz cruzan la línea media por el quiasma óptico proyectando en el hemisferio opuesto, mientras que el resto de los axones evitan la línea media a nivel del quiasma óptico para proyectar al mismo lado del cerebro del que parten.

“Esta decisión binaria de los axones visuales de cruzar o no la línea media en el quiasma óptico es esencial para percibir el mundo en 3D y representa un excelente paradigma para investigar los mecanismos que permiten la conexión de las neuronas visuales con otras neuronas distantes en el cerebro durante el desarrollo embrionario tardío. Para encontrar nuevos mecanismos reguladores implicados en la definición de la trayectoria axonal, realizamos un análisis multiómico comparando los perfiles de expresión génica (el transcriptoma) y la ocupación de la cromatina en las neuronas de la retina que proyectan al hemisferio cerebral ipsilateral y al contralateral”, señala Eloísa Herrera.

Aunque en las últimas tres décadas se han identificado numerosas proteínas de membrana y citoplásmicas que regulan la guía axonal, los mecanismos epigenéticos y transcripcionales que controlan su expresión seguían siendo poco conocidos y se habían descrito muy pocos factores de transcripción directamente implicados en la regulación de las decisiones de guía axonal.

Esta nueva investigación ha permitido encontrar nuevos genes que codifican para proteínas no implicadas previamente en el proceso de guía axonal ni en la formación de los circuitos de la visión. Algunos de estos candidatos fueron analizados a través de ensayos de ganancia y pérdida de función. “Nuestros resultados demuestran que los nuevos reguladores de la guía de la trayectoria de los axones identificados operan en contextos diferentes y abren nuevas vías de investigación”, resalta la Dra. Herrera.

ANÁLISIS MULTIÓMICO

El análisis multiómico de las dos subpoblaciones de neuronas de la retina utilizadas en esta investigación, al diferir solo en la trayectoria que siguen sus axones, ha sido clave para encontrar nuevos genes que codifican proteínas no implicadas anteriormente en la guía de axones. Particularmente interesante resulta la identificación de nuevos factores de transcripción implicados en este proceso, ya que son estas proteínas las que controlan la expresión de otros genes uniéndose a secuencias específicas del ADN y determinando dónde y cuándo deben activarse o reprimirse.

Entre los genes identificados, gamma-sinucleína se identifica como esencial para inducir el cruce de la línea media en el quiasma óptico, revelando además que su expresión está controlada por el factor de transcripción Pou4f1. También demuestra este trabajo que el factor de transcripción Lhx2/9 se expresa específicamente en las células ganglionares

ipsilaterales y controla un programa que se solapa parcialmente con el regulado por *Zic2*, descrito previamente como esencial para determinar la proyección ipsilateral.

“En resumen, nuestros análisis han llevado a la identificación de docenas de nuevos genes potencialmente implicados en la selección de las trayectorias axonales. Estos resultados abren la puerta a enfoques terapéuticos innovadores destinados a restaurar los circuitos neuronales dañados que se beneficiarán de una mejor comprensión de los mecanismos que controlan el cableado y ensamblaje de los circuitos que permiten la visión binocular y probablemente otros circuitos bilaterales”, concluye la Dra. Herrera.

Multomic Analysis of Neurons with Divergent Projection Patterns Identifies Novel Regulators of Axon Pathfinding. Marta Fernández-Nogales, Maria Teresa López-Cascales, Verónica Murcia-Belmonte, Augusto Escalante, Jordi Fernández-Albert, Rafael Muñoz-Viana, Angel Barco, and Eloísa Herrera. DOI: 10.1002/adv.202200615