CSIC
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Nota de prensa

CSIC comunicación
Tel.: 91 568 14 77
comunicacion@csic.es
www.csic.es

Madrid, jueves, 26 de noviembre de 2026

Descubren que el cerebro utiliza el mismo gen para formar neuronas antes de nacer y regular sus conexiones tras el nacimiento

- **Hasta ahora se desconocía cómo se llevaba a cabo ese segundo proceso. Una investigación del King's College con participación del IBV-CSIC y el IN-CSIC-UMH lo ha detallado**

- **Han visto en ratones que esa doble función del gen es lo que permite al circuito neuronal adaptarse después de nacer y tener un nivel de excitación adecuado para funcionar bien**

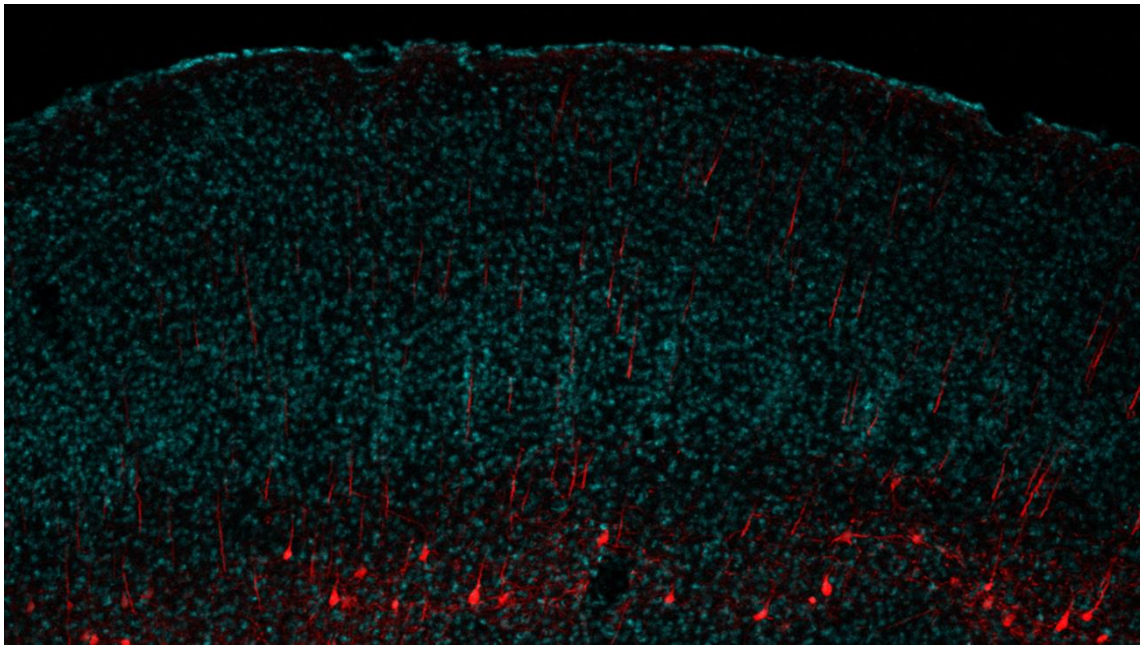

Imagen de microscopía que muestra neuronas piramidales (en rojo) en la capa 5 del neocórtex de un cerebro de ratón./ Beatriz Rico (King's College)

Un equipo internacional liderado por el King's College de Londres, con participación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha descubierto que el gen *Fezf2*, esencial para determinar la función (identidad) de determinadas neuronas antes del nacimiento, se encarga también de regular, en función de su actividad, las conexiones que reciben de otras células nerviosas después del nacimiento. Hasta ahora se desconocía cómo se llevaba a cabo este proceso adaptativo después del nacimiento. El

hallazgo demuestra que los mecanismos genéticos que intervienen en la formación de las neuronas también pueden participar posteriormente en el ajuste de los circuitos cerebrales (plasticidad).

Este estudio, realizado en ratones, se ha publicado en la revista *Nature Neuroscience* y está liderado por el laboratorio de **Beatriz Rico**, hasta hace unos años investigadora del CSIC. Además, ha contado con la participación del grupo de **Nuria Flames**, del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC), y el de **Ángel Barco**, del Instituto de Neurociencias, centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández de Elche.

El trabajo muestra por primera vez que este gen, denominado *Fezf2*, permite que determinadas neuronas de la corteza cerebral ajusten las señales inhibidoras (de freno) que reciben en función de su actividad. Y ayuda a explicar cómo el cerebro coordina la formación de sus circuitos neuronales para mantener el necesario equilibrio para su correcta actividad.

La investigación ha revelado la existencia de una serie de genes en cascada que reclutan conexiones inhibitorias en un tipo de células específicas, las neuronas piramidales extratelencefálicas (ET) de la capa 5 de la corteza cerebral de los ratones.

Mediante experimentos en ratones, comprobaron que al aumentar la actividad eléctrica de estas neuronas ET, también aumenta la presencia de una proteína denominada FEZF2, que favorece que otras neuronas establezcan con ellas conexiones inhibidoras, que contribuyen a reducir su actividad, manteniendo así un ajuste del circuito y un equilibrio adaptativo.

Participación del CSIC

La principal novedad del estudio es que este mecanismo depende de un gen cuya función ya se conocía, pero en una etapa anterior del desarrollo. Durante la formación del cerebro embrionario, *Fezf2* contribuye a determinar la identidad de determinadas neuronas, es decir, qué tipo de células serán y qué funciones podrán desempeñar.

Y lo novedoso del estudio es que después del nacimiento, este mismo gen adquiere una función adicional para regular cuántas conexiones inhibidoras reciben esas neuronas en respuesta a su actividad. Además, identificaron otra pieza importante del mecanismo: *Cdh22*, un gen que produce una proteína que facilita el establecimiento de conexiones entre células nerviosas. Su actividad está regulada por *Fezf2* y contribuye a que las neuronas reciban las señales inhibidoras adecuadas.

Para comprender cómo la actividad eléctrica de las neuronas desencadena estos cambios, los investigadores analizaron los mecanismos que regulan el funcionamiento de *Fezf2*. En esta parte del trabajo resultó especialmente relevante la colaboración de los equipos españoles.

El grupo dirigido por Nuria Flames, del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC), realizó experimentos que permitieron comprobar cómo determinadas proteínas, cuya actividad está relacionada con la activación neuronal, pueden estimular el funcionamiento del gen *Fezf2*.

"Nuestros resultados revelan que un gen que inicialmente sirve para definir la identidad de un subtipo neuronal es reutilizado posteriormente para controlar cómo la actividad neuronal perfecciona las conexiones entre neuronas", describe Nuria Flames. "Hasta donde sabemos, es el primer ejemplo de un factor de transcripción de identidad [una proteína que regula la actividad de otros genes] regulado por la actividad. Sin embargo, estos estudios podrían dar lugar a hallazgos similares en otros contextos", asegura la investigadora, que estudia cómo se forma la diversidad neuronal con el nemátodo modelo *C. elegans*.

Por su parte, el equipo de Ángel Barco, del IN-CSIC-UMH, analizó datos que aportaron evidencias de que otra proteína, denominada FOS, se une a la región del ADN encargada de regular la actividad de *Fezf2*. Estos resultados proporcionan dos evidencias complementarias que ayudan a explicar cómo la actividad eléctrica de las neuronas puede activar mecanismos genéticos que modifican sus conexiones.

"La expresión de *Fezf2* es aumentada por la actividad neuronal y depende de la acción de FOS, un factor de transcripción que investigamos en mi equipo", explica Ángel Barco, que estudia los mecanismos de adaptación del cerebro. "Nuestra aportación ha consistido en comprobar, junto con Nuria Flames, que el aumento de la expresión de *Fezf2* depende de FOS e identificar las posibles secuencias reguladoras", resume.

Estos resultados abren nuevas vías de investigación para determinar si otros tipos de neuronas utilizan mecanismos similares durante la formación y maduración del cerebro.

Tim Kroon, Stella Sanalidou, Patricia Maeso, Han Yang, Teresa Garces, Noorya Ahmed, Rafael Alis, Yaiza Dominguez-Canterla, Sergio Niñerola, Keagan Dunville, Beatriz del Blanco, Angel Barco, Nuria Flames & Beatriz Rico. **The identity gene Fezf2 is repurposed postnatally to specify inhibitory input in an activity-dependent manner**, Nature Neuroscience (2026). DOI: 10.1038/s41593-026-02515-6

CSIC Comunidad Valencia / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es