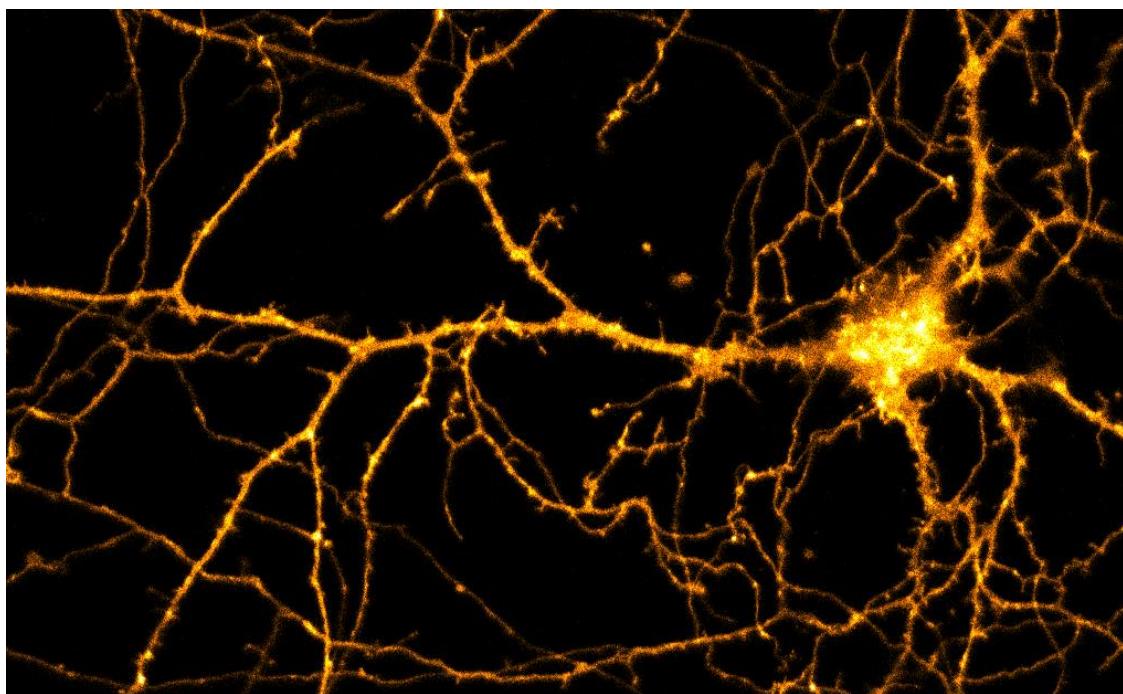


Madrid, lunes 17 de marzo de 2025

Descubren cómo dos formas de la misma familia de proteínas afectan al aprendizaje y la memoria de manera opuesta

- **Dos formas de la proteína Ras desempeñan funciones opuestas en la plasticidad sináptica: mientras que K-Ras refuerza las conexiones neuronales, H-Ras las debilita**
- **Este hallazgo del CBM-CSIC-UAM abre nuevas vías de investigación sobre el papel de Ras en el cerebro y su implicación en enfermedades como el autismo**



Expresión de H-Ras en una neurona del hipocampo. / J.A. Esteban.

Un equipo de investigadores del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-CSIC-UAM) y del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha revelado que distintas isoformas de la proteína Ras desempeñan funciones específicas en las sinapsis neuronales. Mientras

que la activación de H-Ras conduce a la depresión sináptica, K-Ras es fundamental para la potenciación sináptica, lo que sugiere un papel de Ras en la plasticidad cerebral más complejo de lo que se había considerado previamente.

La proteína Ras es ampliamente conocida en la investigación del cáncer debido a su capacidad de promover el crecimiento tumoral cuando se activa de forma descontrolada. De hecho, **José Antonio Esteban**, investigador en el CBM y uno de los dos autores principales del artículo, señala que “Ras fue descubierta como oncogén en los años 80 por dos de los colaboradores de este estudio, Eugenio Santos y Mariano Barbacid”.

Esencial en el cerebro adulto

En su estado normal, Ras es esencial para el desarrollo embrionario y el crecimiento celular controlado. No obstante, en el cerebro adulto, donde las neuronas ya no se dividen, Ras sigue desempeñando un papel clave en la plasticidad sináptica, el proceso mediante el cual las neuronas modifican sus conexiones en función de la actividad que reciben.

A principios de los años 2000, se descubrió que Ras es necesaria para la potenciación sináptica, un mecanismo que refuerza las sinapsis y es crucial para el aprendizaje y la memoria. En este nuevo estudio, **Esperanza López Merino** se propuso determinar en el laboratorio del Dr. Esteban si Ras también participa en la depresión sináptica, la cual debilita las conexiones neuronales y está relacionada con la flexibilidad cognitiva y trastornos como el autismo.

Mediante técnicas de electrofisiología y modelos de ratón genéticamente modificados, los investigadores confirmaron que Ras es necesaria para la depresión sináptica y que su eliminación genera problemas de aprendizaje en ratones. Sin embargo, el hallazgo más sorprendente fue la especialización funcional de sus isoformas: K-Ras es responsable de la potenciación sináptica, mientras que H-Ras induce la depresión sináptica. Además, se observó que ambas isoformas se distribuyen de manera diferente dentro de las neuronas.

Este descubrimiento es relevante no solo para la neurociencia, sino también para la investigación de las denominadas rasopatías, un grupo de enfermedades del desarrollo causadas por alteraciones en genes relacionados con Ras. Según **Víctor Briz**, coautor principal e investigador del ISCIII, “este estudio abre nuevas vías para comprender la función de Ras en el cerebro y su posible implicación en distintas patologías”.

López Merino E, Fernández-Rodrigo A, Jiang JG, Gutiérrez-Eisman S, Fernández de Sevilla D, Fernández-Medarde A, Santos E, Guerra C, Barbacid M, Esteban JA, Briz V. **Different Ras isoforms regulate synaptic plasticity in opposite directions.** *EMBO J* DOI: [10.1038/s44318-025-00390-8](https://doi.org/10.1038/s44318-025-00390-8)