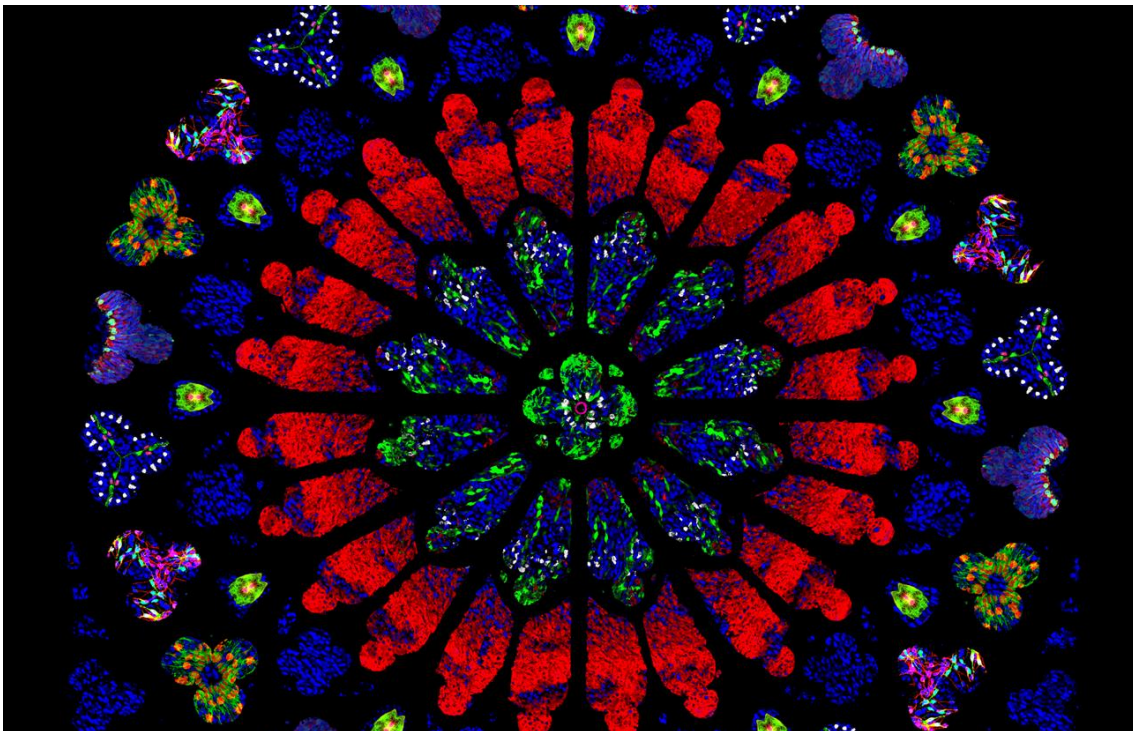


Alicante / Madrid, jueves 22 de octubre de 2020

## Descubren que unas pequeñas hebras de ARN son fundamentales en el desarrollo temprano del cerebro

- Los microARN están implicados en la regulación de la expresión génica y en numerosos procesos del desarrollo
- El hallazgo liderado por el CSIC podría usarse en la búsqueda de nuevos tratamientos frente al cáncer cerebral infantil



Recreación artística del rosetón norte de la catedral de Notre-Dame de París, hecho con neuronas, células progenitoras y otros linajes celulares. / IN (CSIC-UMH)

Un estudio liderado por investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en el Instituto de Neurociencias en Alicante (IN, CSIC-UMH) ha descubierto que los microARN, pequeños fragmentos de ácido ribonucleico (ARN) con función reguladora, juegan un papel fundamental, desconocido hasta ahora, en el desarrollo temprano del cerebro. Este hallazgo, [publicado en la revista \*The EMBO\*](#)

[Journal](#), demuestra una relevancia sin precedentes de estas pequeñas hebras de ARN en el desarrollo embrionario del cerebro, con potenciales implicaciones en el tratamiento del cáncer cerebral infantil.

Los microARN son pequeñas hebras de ARN con forma de horquilla implicadas en la regulación de la expresión génica y en muchos procesos del desarrollo. Sin embargo, se sabía poco hasta ahora de su papel en el desarrollo temprano del telencéfalo, la región más externa y voluminosa del cerebro, que incluye la corteza cerebral y los núcleos basales, entre otras estructuras. El telencéfalo sustenta las funciones intelectuales más complejas, como la motivación, la planificación y la toma de decisiones.

La investigación demuestra que los microARN son clave en etapas mucho más tempranas de lo admitido hasta ahora. Los científicos han comprobado que la pérdida temprana de microARN no solo conlleva muerte celular, como habían confirmado trabajos previos, sino que cambia significativamente la proliferación y el linaje de las células progenitoras neurales, que pasan de un proceso normal de autorrenovación y neurogénesis (formación de nuevas neuronas) a otro completamente anómalo de pérdida de adhesión y expansión celular, característico del desarrollo de tumores.

“Nuestros resultados sugieren una relevancia general de la desregulación de los microARN en la aparición de malformaciones del desarrollo cerebral temprano y, potencialmente, otros tejidos de origen ectodérmico, como la piel”, explica **Víctor Borrell**, investigador del CSIC en el IN (CSIC-UMH).

Debido a las limitaciones de los modelos de ratón utilizados hasta ahora, estos nuevos roles de los microARN habían pasado desapercibidos. Sin embargo, el nuevo estudio demuestra que los microARN son fundamentales para mantener la homeostasis celular de las capas germinativas del embrión en desarrollo, que dan origen a tejidos y órganos, regulando la dinámica de las células madre neurales y la neurogénesis en el telencéfalo en desarrollo.

## Ratones y “minicerebros”

En el trabajo liderado por Borrell se ha utilizado un modelo de ratón denominado Rx-Dicer, que tiene la particularidad de perder los microARN tres días antes que los modelos utilizados previamente, en concreto, a los 7,5 días del desarrollo embrionario de los ratones. Esto se ha conseguido eliminando en etapas mucho más tempranas una enzima denominada *Dicer*, esencial para la formación de los microARN.

“La precocidad en la pérdida de microARN de este ratón ha permitido constatar la aparición de una desorganización tisular muy grave en el telencéfalo rostral y la formación masiva de agrupaciones circulares de células, denominadas rosetas, muy semejantes a las que se observan en algunos cánceres cerebrales en niños”, subraya **Borrell**.

Los ratones mutantes empleados se caracterizan por la pérdida de una familia concreta de microARN, denominada *let-7*, que se expresan durante el desarrollo cerebral y reprimen directamente la expresión de toda una batería de genes. En particular, esta investigación muestra que los microARN *let-7* son fundamentales para mantener en niveles bajos la actividad de la proteína supresora de tumores p53 y la proteína *Irs2*, que

promueve la proliferación celular necesaria para el crecimiento normal del cerebro durante el desarrollo embrionario.

La drástica reducción de los microARN *let-7* provoca un aumento de *Irs2* que conduce a la hiperproliferación y pérdida de adhesión de las células progenitoras, lo que lleva a la formación de verdaderas rosetas similares a las que se muestran en los pacientes con algunos cánceres cerebrales pediátricos.

Los efectos dañinos de *Irs2* sobre la hiperproliferación de progenitores telencefálicos, y el beneficio de *let-7* corrigiendo este defecto, pudieron reproducirse en este estudio en organoides cerebrales humanos en cultivo, conocidos coloquialmente como “minicerebros”, lo que demuestra que se trata de un mecanismo fuertemente conservado también en nuestra especie.

Estos nuevos resultados también son consistentes con los datos clínicos acumulados hasta la fecha, que muestran que la desregulación de los microARN está relacionada con muchos tipos de cáncer. “Estos hallazgos apoyan la idea de que los microARN pueden usarse como una estrategia terapéutica para la intervención genética de la enfermedad oncogénica pediátrica”, concluye el investigador del CSIC.

Virginia Fernández, María Ángeles Martínez-Martínez, Anna Prieto-Colomina, Adrián Cárdenas, Rafael Soler, Martina Dori, Ugo Tomasello, Yuki Nomura, José P López-Atalaya, Federico Calegari, Víctor Borrell. **Repression of *Irs2* by *let-7* miRNAs is essential for homeostasis of the telencephalic neuroepithelium.** *THE EMBO Journal*. DOI: [10.15252/embo.2020105479](https://doi.org/10.15252/embo.2020105479)

**Pilar Quijada / IN Comunicación / CSIC Comunicación**