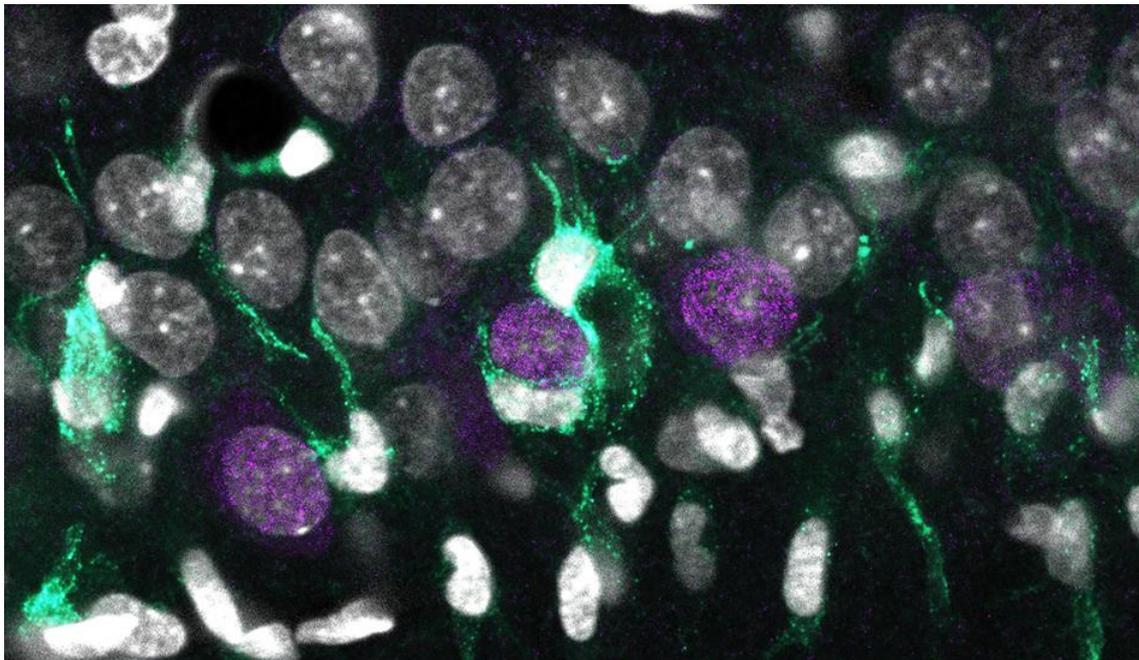


Madrid, martes 8 de junio de 2021

Un mapa genómico celular explica la muerte neuronal en la epilepsia

- Un trabajo liderado por investigadores del CSIC descifra el mapa genético de la esclerosis del hipocampo, un hallazgo clave para el diagnóstico de la epilepsia del lóbulo temporal
- Los resultados identifican el código de transcripción genética de los tipos celulares implicados y proporcionan las bases para comprender mejor esta enfermedad



Acumulación desigual de microglía (turquesa) alrededor de las neuronas superficiales de CA1 (en violeta), rodeados por otros núcleos celulares (blanco). / Elena Cid, Instituto Cajal (CSIC)

Un equipo multidisciplinar liderado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) identifica el mapa genómico celular asociado a la esclerosis del hipocampo del cerebro, un hallazgo clave para el diagnóstico de la epilepsia del lóbulo temporal. El estudio, publicado en [Cell Reports](#), muestra el código de transcripción genética preciso de los tipos celulares implicados y proporciona las bases para comprender mejor la epilepsia del lóbulo temporal y establecer su diagnóstico diferencial respecto a otras enfermedades que cursan con síntomas similares.

La esclerosis de hipocampo se caracteriza por la muerte de poblaciones de neuronas específicas y la activación exacerbada de otros tipos celulares residentes en el cerebro, como la microglía y los astrocitos. La presencia de esclerosis es esencial para diagnosticar la epilepsia del lóbulo temporal (la forma más común de epilepsia farmacorresistente), aunque también está presente en algunos casos de demencias asociados con la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico anatomopatológico se realiza posteriormente a la extracción quirúrgica de parte del hipocampo, que representa el tratamiento más usado en la actualidad.

La complejidad celular de la esclerosis de hipocampo se manifiesta en la muerte selectiva de ciertos tipos neuronales, un aspecto esencial para su clasificación en tres tipos potenciales. Sin embargo, hasta ahora se desconocía por qué algunos tipos neuronales son más vulnerables que otros.

En este trabajo, los investigadores han desarrollado un mapa genómico que identifica el código genético preciso de todos los tipos celulares implicados en la enfermedad. “Los mapas genómicos intentan asignar diferentes genes con elementos biológicos concretos. En el caso del cerebro, se trata de vincular una serie de genes con tipos neuronales específicos, como las neuronas, los astrocitos y la microglía”, explica **Liset Menéndez de la Prida**, científica del Instituto Cajal del CSIC, que lidera el estudio junto con **José López-Atalaya**, del Instituto de Neurociencias del CSIC, centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), en Alicante.

Para ello, han aplicado dos procedimientos avanzados para la toma de muestras biológicas: la micro-disección láser de una región del tejido cerebral y el muestreo de núcleos de células individuales extraídos de rata y ratón. Junto con ellas, distintas técnicas bioinformáticas han permitido identificar *firmas genéticas* de neurodegeneración, un conjunto de genes que muestran actividad en los procesos degenerativos.

“Cuando las neuronas comienzan a degenerar, emiten señales que son captadas por la microglía, que son las células cerebrales encargadas de mediar en la respuesta inflamatoria y neurotóxica. Cada uno de estos procesos lleva aparejado la activación o inactivación de determinados programas genéticos que son los que constituyen una *firma genética*. Nosotros identificamos algunas de estas *firmas genéticas* en tipos neuronales concretos”, explica **López-Atalaya**.

Por otro lado, los investigadores registraron la actividad eléctrica de las neuronas individuales y comprobaron que algunas mostraban signos de hiperexcitabilidad, característicos de la epilepsia. Las neuronas hiperexcitables tendían a ser de un tipo determinado y a estar localizadas en una subcapa concreta (la subcapa superficial del cerebro). “Curiosamente, este 'mapa' de la hiperexcitabilidad coincide con el 'mapa' de la firma de neurodegeneración visto anteriormente”, añade **De la Prida**.

Los resultados han generado dos bases de datos públicas con toda la información en abierto para el uso por parte de la comunidad científica. El trabajo representa un hito metodológico debido a su especial dificultad.

Epilepsia del lóbulo temporal y alzhéimer

La epilepsia del lóbulo temporal no obedece a una sola causa. Puede estar ocasionada por infecciones, lesiones cerebrales provocadas por traumatismos, tumores o factores genéticos diversos que generalmente se manifiestan con cambios anatómicos en la organización laminar de la corteza cerebral. Algo común a este grupo heterogéneo de trastornos es el origen de las crisis en el lóbulo temporal asociado con atrofia del hipocampo, valorado mediante resonancia magnética nuclear. La mayoría de los casos no responde a tratamiento farmacológico. El diagnóstico anatomopatológico definitivo llega después de la cirugía.

En la enfermedad de Alzheimer, que afecta a regiones similares del lóbulo temporal, se han descrito crisis subclínicas (sin manifestación motora) similares electrográficamente a las de la epilepsia del lóbulo temporal. Ambas enfermedades cursan con déficits de memoria episódica, que involucra al hipocampo. En algunos casos de alzhéimer se aprecia también atrofia de hipocampo, por lo que los resultados de este estudio podrían ser de relevancia para las patologías asociadas con el envejecimiento cerebral.

El trabajo, en el que han participado científicos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, la Universidad Europea de Madrid, el Instituto Riken y la Universidad de Kioto en Japón, forma parte de la [Red Temática SynCogDis](#) y ha sido financiado por múltiples proyectos nacionales e internacionales.

Cid E., Marquez-Galera A., et al. **Sublayer- and cell-type-specific neurodegenerative transcriptional trajectories in hippocampal sclerosis.** *Cell Reports*. DOI: [10.1016/j.celrep.2021.109229](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109229)

CSIC Comunicación