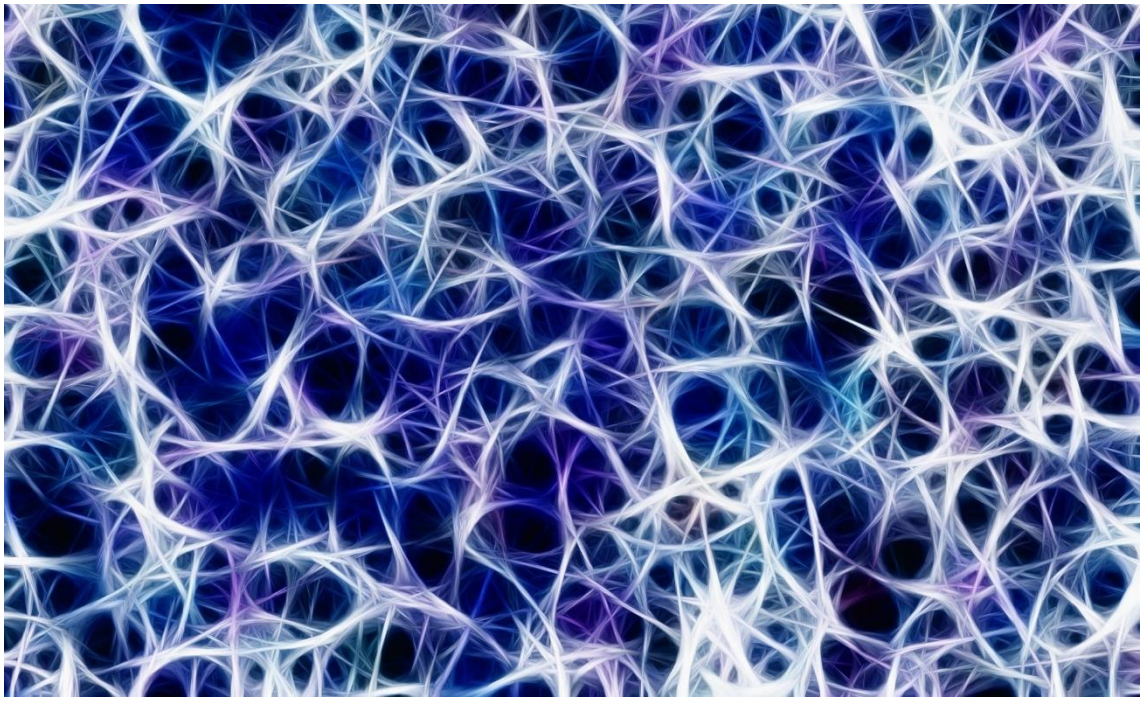
CSIC comunicación
Tel.: 91 568 14 77
comunicacion@csic.es
www.csic.es

**Madrid, martes 30 de agosto de 2022**

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

- **Los reguladores identificados por investigadores del Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH) son clave para entender las trayectorias seguidas por los axones para alcanzar su destino**

- **Las alteraciones en este proceso esencial en la formación de los circuitos neuronales pueden causar defectos congénitos y trastornos neurológicos que podrían manifestarse durante la vida**



Para el desarrollo del cerebro es esencial que los axones de las neuronas se dirijan hacia donde establecerán sinapsis con otras neuronas. / Pixabay

Una investigación del Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y de la Universidad Miguel Hernández, ha identificado varias docenas de nuevos reguladores implicados en orientar a los axones para que alcancen las neuronas con las que deben conectarse. Este proceso es esencial en la

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

formación de los circuitos o redes neuronales durante el desarrollo del sistema nervioso. Por ello, el trabajo publicado en *Advanced Science* es clave para conocer un proceso cuyas alteraciones puedan generar a lo largo de la vida trastornos neurológicos y defectos congénitos.

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 dónde 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, el trabajo del IN (CSIC-UMH) liderado por **Eloísa Herrera**, en colaboración con **Ángel Barco**, que cuenta con una ayuda de la convocatoria CaixaResearch de Investigación en Salud, de Fundación "la Caixa", ha ampliado el número de moléculas reguladoras implicadas en este proceso mediante el análisis de dos subpoblaciones de células de la retina, denominadas ganglionares. Estas células, 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.

## El camino de los axones

Las células ganglionares de la retina proyectan sus axones hacia dos rutas diferentes: al hemisferio cerebral del mismo lado del ojo del que parten (células ganglionares ipsilaterales), o bien al hemisferio contrario (células ganglionares contralaterales); cruzando en este caso una estructura con forma de X denominada quiasma óptico, que sirve de cruce de caminos para los axones visuales. 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 axones evita la línea media a nivel del quiasma óptico para proyectar al mismo lado del cerebro del que parten. Precisamente, entre los nuevos genes identificados en este estudio, destaca gamma-sinucleína como elemento esencial para inducir el cruce de la línea media.

"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.

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

Aunque en las últimas tres décadas se han identificado numerosas proteínas que regulan la guía axonal, los mecanismos epigenéticos y transcripcionales que controlan su expresión seguían siendo poco conocidos. “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 investigadora.

## 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.

“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”, concluye Herrera.

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

**Pilar Quijada / CSIC Comunicación**