

Valencia, 5 de mayo de 2017

Descubren cómo se forman los surcos que aumentan la superficie de la corteza cerebral

- **El estudio, que se publicó ayer, 4 de mayo, en la revista *Cell*, ha contado con la participación del Instituto de Neurociencias, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad Miguel Hernández**

Una investigación internacional en la que ha participado el Instituto de Neurociencias, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández, ha descubierto un mecanismo crucial y hasta ahora desconocido que permite a la corteza cerebral plegarse formando surcos que aumentan su superficie y le dan el aspecto “arrugado” característico de nuestra especie y otros mamíferos, como los primates. El trabajo se publicó ayer, 4 de mayo, en la revista *Cell*.

A lo largo de la evolución, el cerebro ha ido creciendo, aunque limitado por la caja ósea que le protege. Para seguir incrementando su tamaño, la corteza cerebral, la parte más evolucionada del cerebro, donde residen las funciones superiores, ha tenido que plegarse. De este modo contamos con una corteza cerebral con una superficie tres veces mayor a la que tendría si fuera lisa, lo que implica más espacio donde llevar a cabo funciones superiores como el pensamiento, la planificación, la percepción o las acciones.

Sin embargo, el plegamiento de la corteza cerebral no se produce en todas las especies de mamíferos. Está limitado a los que poseen un cerebro voluminoso, como ballenas, delfines, perros, hurones y primates. Los ratones y ratas, por ejemplo, tienen un cerebro liso. Estudiando las diferencias entre ambos tipos de cerebros, investigadores de los Institutos Max Planck de Neurobiología de Múnich, y el Instituto de Neurociencias de Alicante han encontrado unas proteínas cruciales para el plegado del cerebro.

Durante el desarrollo del cerebro, las neuronas viajan desde el lugar donde nacen (en las cercanías de los ventrículos, situados en el interior del cerebro) hasta la zona más externa, la corteza, recorriendo grandes distancias. En animales con cerebro liso, como los ratones, unas proteínas de adhesión de la superficie celular llamadas *FLRT* regulan esas migraciones neuronales, proporcionando adhesión entre las células nerviosas, que se alinean dando lugar a una superficie lisa.

Ratón doble mutante

En comparación con el cerebro de los ratones, en el de los humanos y otros mamíferos, como los hurones, hay mucha menos cantidad de estas proteínas, por lo que los investigadores pensaron que debían tener un papel importante en el proceso de plegado. Para averiguarlo crearon un ratón con una doble mutación, en el que faltaban dos de estas proteínas *FLTR* (la 1 y la 3), y vieron que en ausencia de ellas se desarrollaba una corteza cerebral con surcos parecidos a los del cerebro humano.

“Hasta ahora esto sólo se había logrado mediante manipulaciones puntuales, pero nunca en una cepa de animales mutantes. Esto es muy importante porque nos permite disponer, por fin, de una herramienta de trabajo muy robusta”, explica Víctor Borrell, investigador del Instituto de Neurociencias (CSIC-Universidad Miguel Hernández), que ha liderado al equipo español. El grupo de Borrell es líder mundial en este tipo de investigaciones.

Según aclara Borrell, “este trabajo conjunto con Múnich ha permitido descubrir “un nuevo mecanismo de formación de surcos en la corteza cerebral, relacionado con la migración de neuronas. Este mecanismo es completamente distinto al que hasta ahora se conocía para la formación de giros, descubierto por nuestro laboratorio y relacionado con proliferación celular. Esta novedad obliga a plantearse que los giros y surcos del cerebro se formarían mediante la combinación de múltiples mecanismos simultáneamente”. Los giros o circunvoluciones cerebrales son las elevaciones de la superficie del cerebro, mientras que los surcos son las hendiduras que separan las circunvoluciones

Trastornos del neurodesarrollo

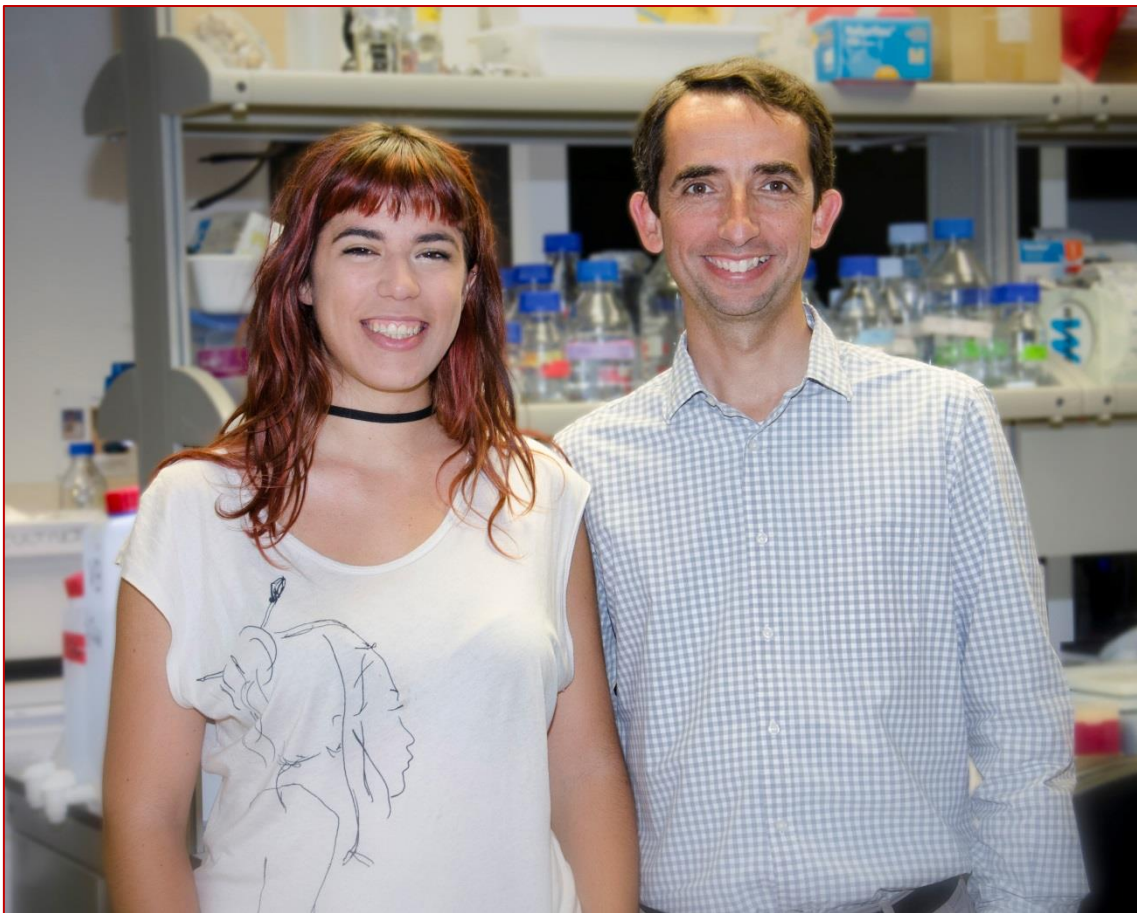
Además de la comprobación en hurones, los datos de transcriptómica en embriones humanos de este estudio respaldan que sus resultados pueden ser extrapolables a nuestra especie. Sin embargo aún se requieren más estudios, por lo que el laboratorio de Víctor Borrell está empezando a trabajar con organoides cerebrales humanos, que reproducen los primeros estadios del desarrollo de la corteza, para ver si logran inducir su plegamiento al manipular estos genes *FLRT* y otros genes candidato que ya han seleccionado.

Estos resultados proporcionan un punto de partida para otros estudios de plegamiento normal y patológico del cerebro. En los seres humanos, este plegamiento de la corteza empieza alrededor de la semana 20 de gestación y se completa cuando el niño tiene alrededor de un año y medio. Sin embargo, en ocasiones el plegamiento no se produce de forma correcta y da lugar a un grupo de enfermedades raras, denominadas lisencefalias, que cursan con malformaciones de la corteza cerebral causadas precisamente por un trastorno de la migración neuronal. Estas malformaciones van acompañadas de epilepsia, trastornos motores y retraso cognitivo.

Según Borrell, “aunque nos gusta pensar que este hallazgo podría ayudar a corregir estas enfermedades, de momento nos ayuda a comprenderlas y con ello a encontrar

nuevas posibles causas genéticas, para en último lugar hacer diagnóstico genético. Es importante destacar que en el 60-70% de los niños con malformaciones del neurodesarrollo se desconoce la causa genética que las produce. Y ese desconocimiento es un vacío terrible para los padres”. De ahí que otro de los proyectos del laboratorio de Borrell sea empezar a hacer cribado en pacientes con malformaciones buscando mutaciones en genes que participan en este proceso, ya sean *FLRT* u otras.

Daniel del Toro, Tobias Ruff, Erik Cederfjäll, Ana Villalba, Gönül Seyit-Bremer, Víctor Borrell y Rüdiger Klein. ***Regulation of Cerebral Cortex Folding by Controlling Neuronal Migration via FLRT Adhesion Molecules.*** <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.012>



Ana Villalba y Víctor Borrell en el Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH)

Más información:
Javier Martín López
Tel.: 96.362.27.57
Fax: 96.339.20.25

<http://www.dicv.csic.es>
jmartin@dicv.csic.es