



Valencia, martes 9 de julio de 2024

Hallan un mecanismo determinante para la formación de sinapsis en el cerebelo

- Un estudio coliderado por el Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH) demuestra que uno de los receptores del neurotransmisor glutamato es imprescindible para generar la plasticidad sináptica del cerebelo
- Las disfunciones en las sinapsis generan trastornos cerebrales como epilepsia, enfermedad de Parkinson, depresión, esquizofrenia o autismo

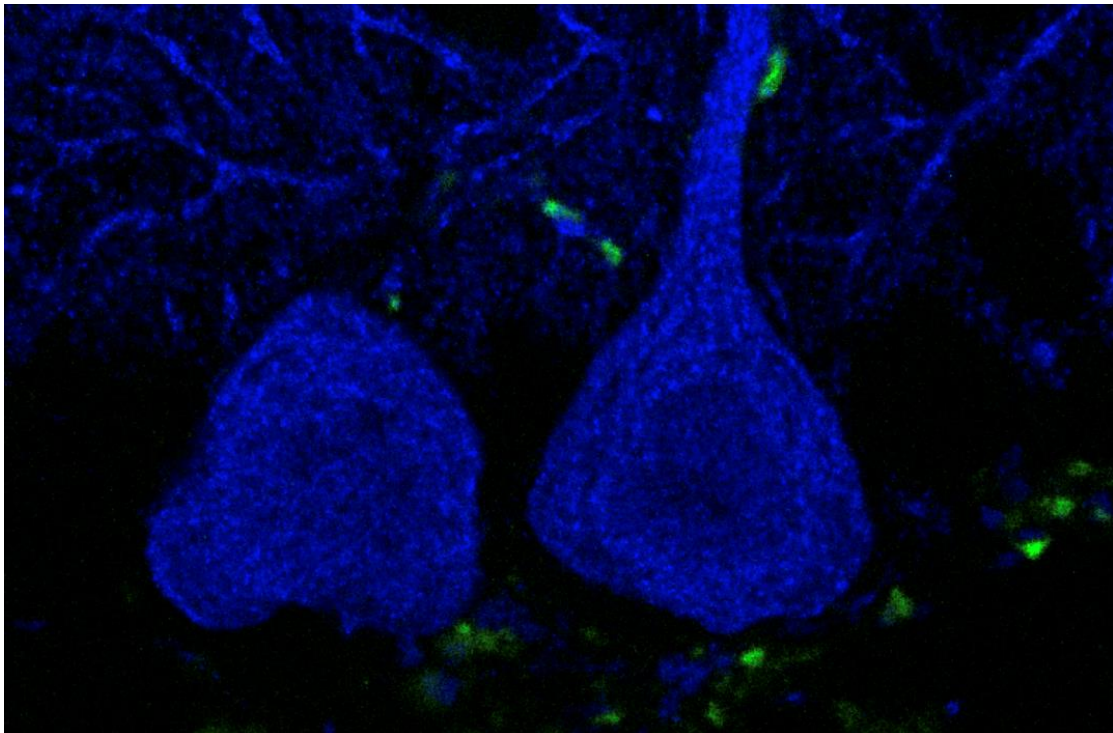


Imagen de microscopía con botones sinápticos (verde) de fibras trepadoras sobre una célula de Purkinje (azul) del cerebelo de un ratón, expresando receptores de kainato. / IN (CSIC-UMH)

El Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, lidera junto a la Universidad de Keio en Tokio (Japón) un trabajo que demuestra el papel crucial de uno de los receptores del neurotransmisor glutamato en el funcionamiento de las sinapsis

del cerebelo. En un trabajo que publica hoy la revista Cell Reports describen el mecanismo molecular por el que los receptores de kainato no solo actúan como receptores sinápticos, sino también como ‘andamios’ que soportan la estructura de las conexiones entre neuronas. Estos resultados posibilitan el diseño de nuevos conectores sinápticos usando combinaciones específicas de subunidades de los receptores de kainato, y ofrecen vías prometedoras para futuras aplicaciones terapéuticas.

Las sinapsis son los puntos de conexión que establecen unas neuronas con otras para transmitir información a través de impulsos nerviosos. Para que esta comunicación ocurra, la neurona presináptica libera un neurotransmisor y la postsináptica lo recibe. El laboratorio de Fisiología Sináptica que dirige **Juan Lerma**, investigador del CSIC en el IN, centro dependiente del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, ha investigado extensamente los receptores de glutamato, un neurotransmisor que interviene en distintos procesos del sistema nervioso central, y particularmente los de kainato, una de las tres familias de receptores de glutamato que median la comunicación entre las neuronas. “Durante muchos años, hemos intentado averiguar cuál es la función de los receptores de kainato en la fisiología sináptica y en las patologías del cerebro”, apunta el investigador.

Su laboratorio ha hecho progresos significativos en la comprensión de los roles de estas proteínas en la comunicación sináptica que, cuando es disfuncional, genera múltiples trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Este equipo del IN había detectado previamente el papel que la proteína GluK4, una de las cinco subunidades que forman los receptores de kainato, puede ejercer al verse sobreexpresada en patologías como el autismo, la depresión y la ansiedad. También demostraron que la proteína GluK1 se encuentra triplicada en pacientes con Síndrome de Down, y que estos niveles descompensados son responsables de los déficits de memoria espacial de estos pacientes.

Por otro lado, el laboratorio que dirige **Michisuke Yuzaki** en el departamento de Neurofisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Keio en Tokio, ha estudiado el funcionamiento de las sinapsis en el cerebelo y ha descubierto que en esta región se produce una interacción entre las proteínas C1ql1 y Gai3 para posibilitar la formación de las sinapsis. Sin embargo, los resultados de este nuevo estudio modifican ese concepto al demostrar que, sin la interacción de ambas proteínas con los receptores de kainato, las sinapsis no se forman: “La colaboración entre ambos laboratorios nos ha permitido combinar nuestra experiencia y conocimientos para redefinir por completo la formación de sinapsis en el cerebelo”, destaca Yuzaki.

En esta línea, los expertos confirmaron que la presencia de GluK4, que expresa las neuronas de Purkinje cerebelares, es imprescindible para que se produzca la interacción que sustenta la transmisión sináptica entre las fibras trepadoras y estas neuronas. Para confirmarlo, los investigadores utilizaron modelos de ratón en los que manipularon genéticamente la expresión de estas proteínas. Los resultados de los experimentos, que se llevaron a cabo tanto en el laboratorio de Lerma, en Alicante, como en el de Yuzaki, en Tokio, muestran que en el cerebelo la plasticidad sináptica, necesaria para el

aprendizaje motor, se ve seriamente afectada cuando se suprime cualquiera de estos receptores de kainato, siendo ambos necesarios para la formación de sinapsis.

Problemas cuando la plasticidad sináptica falla

“La plasticidad sináptica es la capacidad que tiene nuestro cerebro para formar esas conexiones y modularlas en función de sus necesidades”, explica la investigadora **Ana Valero Paternain**, coprimera autora del artículo, y añade: “Cuando esta plasticidad falla en el cerebelo, se producen serios problemas de aprendizaje motor”. “En el laboratorio hemos comprobado que cuando el número de sinapsis es reducido los ratones no son capaces de aprender comportamientos motores”, indica **Wataru Kakegawa**, el otro coprimero autor del artículo.

Los conectores sinápticos sintéticos basados en la estructura de proteínas análogas han demostrado ser viables en la restauración de sinapsis dañadas en modelos de ratón de la enfermedad de Alzheimer y lesiones espinales, por lo tanto, los resultados plantean vías de estudio prometedoras para futuras aplicaciones terapéuticas.

Este estudio ha sido posible gracias a la financiación del Ministerio de Educación, Cultura, Deportes, Ciencia y Tecnología de Japón (MEXT); la Agencia Japonesa de Ciencia y Tecnología (JST); la Agencia Estatal de Investigación - Ministerio Español de Ciencia, Innovación y Universidades; y el programa PROMETEO de la Generalitat Valenciana.

Kakegawa, W., Paternain, A.V., Matsuda, K., Aller, M.I., Iida, I., Miura, E., Kazuya Nozawa, K., Yamasaki, T., Sakimura, K., Yuzaki, M. and Lerma, J. (2024). **Kainate receptors regulate synaptic integrity and plasticity by forming a complex with synaptic organizers in the cerebellum**. *Cell Reports*. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114427.

CSIC Comunicación – Comunidad Valenciana

comunicacion@csic.es