

Óscar Marín dirige actualmente el Centro MRC de Neurobiología del Desarrollo en el King's College de Londres, donde él y los investigadores que trabajan en los tres programas de investigación del centro (arquitectura cerebral, ensamblaje y plasticidad, y alteraciones del desarrollo neuronal) intentan comprender estructural y funcionalmente el cerebro humano y sus operaciones básicas, así como lo que nuestro cerebro tiene en común con los de otras especies, y aquello que nos diferencia y que puede, en último término, dar respuestas sobre la consciencia y el pensamiento. Marín dirige, además, uno de los grupos del centro que estudia el desarrollo de la corteza cerebral en estados de salud y enfermedad. Asimismo fue nombrado director de la división de neurobiología del desarrollo en

A Fondo

julio de 2014, y desde su llegada ha imprimido al centro un enfoque transversal dirigido a enlazar los conocimientos sobre desarrollo neurológico y función cerebral. Antes de ocupar este cargo fue profesor de investigación en el Instituto de Neurociencias de Alicante,

donde dirigía una línea relacionada con el desarrollo y la función neuronal.

La investigación del grupo de Marín en Londres se centra en gran medida en analizar los mecanismos que controlan la migración, localización final y conectividad de las neuronas corticales, así como en conocer los principios que regulan el desarrollo de otras clases de neuronas corticales para contribuir a comprender mejor la etiología de algunas de las enfermedades psiquiátricas más devastadoras como el autismo o la esquizofrenia.

Interruptor transcripcional que modifica la velocidad de respuesta de las interneuronas

Hasta hace poco se creía que la actividad eléctrica de las neuronas, característica fundamental de su identidad, estaba determinada por programas genéticos que tenían lugar durante el desarrollo y quedaba fijada una vez se había establecido definitivamente. Ahora se ha demostrado que este atributo no es necesariamente fijo. Parece que la identidad neuronal no queda establecida cuando las neuronas salen del ciclo celular para convertirse en células posmitóticas y que, por tanto, las neuronas no conservan su destino de por vida. Lo demuestra un trabajo publicado en *Science* por investigadores del King's College de Londres y del Instituto de Neurociencias de Alicante (centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández), con un tipo específico de interneuronas. A diferencia de las neuronas sensoriales y motoras, que conectan el sistema nervioso central con los órganos y tejidos, las interneuronas forman principalmente conexiones interneuronales y la mayoría son inhibitorias, reduciendo la excitabilidad de otras neuronas. El trabajo describe cómo la capacidad de respuesta de unas interneuronas denominadas «de disparo

rápido» (FS, por las siglas en inglés de *Fast Spiking*) a la actividad de la red neuronal en la que están integradas es función de la presencia de una molécula que actúa como «interruptor», el regulador transcripcional posmitótico Er81. Estas neuronas, de tipo «en cesta», se sitúan en la capa externa del cerebro, desde donde dirigen y coordinan la actividad de otras neuronas de la corteza cerebral encargada del aprendizaje, la memoria y el lenguaje. En la corteza cerebral adulta, los niveles de Er81 definen un espectro de interneuronas FS con diferentes propiedades de respuesta, de modo que sus proporciones relativas se ajustan continuamente como respuesta a la actividad neuronal. Los autores describen cómo, modificando la presencia o ausencia de Er81, son capaces de hacer que estas interneuronas respondan a la señal de despolarización de forma inmediata o con un cierto desfase. Los hallazgos mostrados sugieren que el cerebro es un sistema extraordinariamente dinámico, capaz de cambiar y organizarse de manera autónoma.

Dehorter, N.; Ciceri, G.; Bartolini, G.; Lim, L.; del Pino, I. y Marín, O.: «TUNING OF FAST-SPIKING INTERNEURON PROPERTIES BY AN ACTIVITY-DEPENDENT TRANSCRIPTIONAL SWITCH», *Science* 2015; 349(6253): 1216-20.

El cerebro adulto es más maleable de lo previsto

Parece que la afirmación de que «el encéfalo humano es el sistema más complejo del universo conocido» podría concedérsele una cierta veracidad. Como ejemplo, valga tener en cuenta la dificultad de censar las distintas clases de células, que serían de varios centenares o incluso más de un millar. Sin embargo, hay dos grandes tipos, las neuronas piramidales o de proyección y las interneuronas. Uno de los tipos de interneuronas, denominadas «células en cesta», a las que Cajal denominó «pequeñas estrelladas profundas», ilustran perfectamente esta dificultad. Dichas células, que se conectan sinápticamente al cuerpo de las piramidales, suman hasta el 5% del total de células presentes en el cerebelo, el hipocampo y la corteza cerebral, y se subdividen en una veintena de tipos en función de su forma, propiedades eléctricas y perfiles moleculares. Se revela ahora que estas neuronas podrían cambiar de una identidad a otra como respuesta a cambios en la actividad de su red neuronal. Dentro del tipo celular «en cesta», una de las neuronas más conocidas son las de disparo rápido, que responden inmediatamente a las señales entrantes.

Se sabe que durante el desarrollo del cerebro se crean todos los tipos de células en cesta inmaduras en una estructura llamada eminencia ganglionar medial y después migran a la posición que les corresponde, desde donde formarán conexiones sinápticas con otras células. En 2007, Óscar Marín, entonces investigador del Instituto de Neurociencias de Alicante, halló junto con sus colaboradores que la proteína Er81 se hallaba en células inmaduras de la eminencia ganglionar medial, y a niveles variables en algunas células de la corteza. Este controlador del desarrollo de los genes ayuda a determinar, por ejemplo, la identidad de las neuronas sensoriales y motrices, aunque su función en las células «en cesta» era desconocida hasta ahora. Actualmente se ha identificado su papel como interruptor molecular capaz de alterar las propiedades eléctricas de las células «en cesta». Esta revelación es importante en una nueva óptica, la conectómica, que pretende comprender las neurociencias desde la perspectiva de cómo se conectan las neuronas y que puede tener grandes implicaciones en el conocimiento de enfermedades como la epilepsia, así como también en el aprendizaje.