

RESUMEN

La esquizofrenia (SC) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta los procesos cognitivos y el comportamiento social. Si bien afecta aproximadamente al 1% de la población, tiene un gran impacto socioeconómico. A diferencia de otras neuropatologías, los cerebros de los pacientes con SC no muestran características histológicas evidentes y los mecanismos moleculares subyacentes a la enfermedad siguen siendo desconocidos, lo que dificulta mucho su prevención y tratamiento eficaz. Los endofenotipos más consistentes en la SC incluyen la reducción del neuropilo, la conectividad funcional deteriorada entre las áreas corticales y cambios específicos en las conexiones sinápticas. En consecuencia, la SC es una patología basada en una conectividad neuronal cortical anormal, lo que afecta a la comunicación entre las diferentes áreas cerebrales. El cuerpo calloso (CC) es el haz más grande de fibras nerviosas cortico-corticales, conectando ambos hemisferios cerebrales, y su desarrollo es un proceso complejo crucial para la formación adecuada de los circuitos corticales. Numerosa evidencia convergente apoya la hipótesis de que el CC se encuentra hipoconectado en pacientes con SC.

Si bien la etiología del desarrollo de la SC permanece en gran parte sin resolver, está bien establecido que la SC tiene un fuerte componente genético. Un gen clave implicado en el riesgo de SC es *neuregulina 1* (*NRG1*), controlando varios aspectos del desarrollo neuronal. Estudios previos se han centrado principalmente en la señalización de Nrg1 en las interneuronas inhibitorias, descuidando su papel en las neuronas excitatorias. Para comprender el papel de Nrg1 en los circuitos corticales, en este trabajo estudiamos el papel de Nrg1 en el desarrollo de los axones del cuerpo calloso y específicamente, su función celular autónoma en las neuronas excitatorias. Para este objetivo quisimos, 1) evaluar la participación de la Nrg1 en el desarrollo de las neuronas de proyección callosa; 2) investigar el efecto autónomo de Nrg1 en el desarrollo de las neuritas; 3) estudiar los mecanismos moleculares subyacentes al papel de Nrg1 en el desarrollo neuronal; 4) explorar el potencial de Nrg1 en la reprogramación de astrocitos a neuronas, como un nuevo posible enfoque terapéutico después de una lesión cerebral.

Para ello, primero desarrollamos un modelo *in vivo* de pérdida de función para determinar el papel de Nrg1 en el desarrollo de las proyecciones callosas. Empleamos ratones *knockout* recién nacidos para Nrg1 y realizamos un rastreo neuronal de las

proyecciones callosas, así como también rastreamos dichas proyecciones en ratones *wild-type* mediante electroporación *in utero*. Descubrimos que la eliminación de Nrg1 en el modelo de ratón condicional impedía el desarrollo de axones callosos *in vivo*. A nivel mecanístico, encontramos que la señalización intracelular de Nrg1 es tanto necesaria como suficiente para promover el desarrollo axonal en las neuronas corticales *in vivo*.

En segundo lugar, para determinar específicamente el papel de Nrg1 en el desarrollo axonal de las neuronas excitatorias, empleamos un modelo *in vitro* con un enfoque más reduccionista. Realizamos cultivos primarios de neuronas corticales, obteniendo un marcado neuronal disperso con controles internos, gracias a la transfección celular por electroporación. En este modelo, llevamos a cabo experimentos de ganancia y pérdida de función para investigar específicamente el efecto autónomo celular de Nrg1 sobre el desarrollo de dendritas y axones. Nuestros experimentos con cultivos primarios de neuronas confirmaron que la señalización intracelular de Nrg1 es necesaria y suficiente para promover el crecimiento axonal *in vitro*.

En tercer lugar, estudiamos los mecanismos moleculares subyacentes al papel de Nrg1 en el desarrollo neuronal. Descubrimos mediante *Western blot* e inmunofluorescencia que la expresión de la proteína GAP43 está altamente disminuida en neuronas *knockout* para Nrg1. Además, observamos que disminución del desarrollo axonal en neuronas *knockout* para Nrg1 es parcialmente rescatado al sobreexpresar la proteína GAP43. Estos resultados sugieren que la señalización a través de GAP43 podría ser uno de los mecanismos involucrados en el papel de Nrg1 en el crecimiento axonal.

Por último, probamos el papel potencial de Nrg1 en la reprogramación de astrocitos a neuronas, como un nuevo enfoque terapéutico tras una lesión cerebral. Dada una gran variabilidad experimental, no pudimos observar resultados consistentes que indicaran un aumento en la reprogramación o el desarrollo de nuevas neuronas.

En conjunto, nuestro estudio indica un papel crucial para la señalización intracelular de Nrg1 en el desarrollo de las conexiones cortico-corticales que conectan ambos hemisferios cerebrales. Nuestros resultados sugieren que la disfunción de Nrg1 en las neuronas excitatorias puede contribuir a la hipoconectividad asociada a la SC y las alteraciones del desarrollo neurológico, proporcionando nuevos conocimientos sobre el papel de Nrg1 en la etiología de la SC.