

01 DE AGOSTO DE 04

## Convulsiones en gusanos imitan ataques epilépticos



**Image Title:** Guy A. Caldwell, atrás, y su equipo de investigación: Shelli Williams, a la izquierda, Cody Locke, en el centro, y Kim Caldwell, a la derecha. - Michael Clemmer

Investigadores de la Universidad de Alabama han encontrado una forma de imitar ataques epilépticos en el diminuto gusano redondo *C. elegans*. El descubrimiento podría convertir al gusano en un modelo poderoso para descifrar la regulación molecular de la epilepsia, condición que afecta al dos por ciento de la población.

Guy A. Caldwell, coordinador del Programa de Investigación para Estudiantes Universitarios Internos del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) y profesor asistente de ciencias biológicas de la Universidad de Alabama, condujo un equipo de investigación que incluía a Kim A. Caldwell, profesora asistente de ciencias biológicas y directora del programa de la universidad llamado Programa de Becarios de Ciencia Rural patrocinados por el HHMI; Shelli N. Williams, estudiante de doctorado; y dos estudiantes universitarios internos de investigación del HHMI, Cody J. Locke y Andrea L. Braden. Ellos estudiaron gusanos con una mutación en el gen *LISI*. En su forma humana, el gen ha sido asociado a un raro defecto de nacimiento llamado lisencefalía, que afecta a uno de cada 30.000 niños nacidos. En niños con lisencefalía, la superficie normalmente arrugada de la corteza del cerebro

es lisa. También tienen retraso mental y epilepsia severa, cuyas causas no se comprenden bien.

El equipo rastreó el efecto que tenía la mutación en neuronas específicas del simple sistema nervioso del gusano redondo de 1 milímetro y publicó sus resultados en el número del 15 de septiembre de 2004, de la revista *Human Molecular Genetics*. El artículo fue publicado en forma adelantada en Internet el 31 de agosto.

---

## "La epilepsia sigue siendo una caja negra a nivel genético."

- Guy A. Caldwell

---

“El cerebro humano tiene 100 mil millones de neuronas, mientras que el gusano sólo tiene 302. Conocemos cada tipo de neurona y la forma en la que se conectan entre sí”, explicó Caldwell. “Sabíamos que LIS1 está altamente expresada en el sistema nervioso, de modo que quisimos ver si se podía utilizar *C. elegans* para comprender y simplificar las complejidades de la enfermedad cerebral”.

El equipo identificó una mutación en el gen *LIS1* que hace que la proteína codificada sea sólo un cuarto de la longitud de la proteína normal. La mutación era mortal para el 70 por ciento de los gusanos mutantes. El equipo buscó defectos en el sistema nervioso de los sobrevivientes. Aunque sus sistemas nerviosos parecían estar organizados correctamente, los gusanos mutantes eran más susceptibles que los gusanos normales a tener convulsiones semejantes a las de la epilepsia.

Para inducir convulsiones, los investigadores alimentaron a los gusanos mutantes con pentilenetetrazol (PTZ), producto químico que interfiere con la actividad del tipo más común de neurotransmisor inhibitorio, conocido como ácido gama-aminobutírico (GABA). Al impedir que GABA inhiba a las neuronas motoras, PTZ causa una sobreexcitación neuronal, dando por resultado convulsiones.

Aunque las dosis de PTZ utilizadas en estos experimentos no causaron convulsiones en los gusanos normales, cuando los investigadores administraron el producto químico a los gusanos mutantes, la mitad posterior de sus cuerpos permaneció inmóvil, mientras que los músculos de la mitad anterior se contraían de forma repetida, así que los gusanos parecían estar sacudiendo sus cabezas.

Dado que la cantidad, la ubicación y la organización de las neuronas gabaérgicas en los gusanos mutantes parecían normales, el equipo decidió observar la capacidad de liberar neurotransmisores de las neuronas

gabaérgicas. Uniendo un marcador fluorescente verde a una proteína asociada a las vesículas sinápticas, sacos que transportan las moléculas de neurotransmisores, el equipo pudo visualizar esas vesículas.

Examinaron cuidadosamente la forma en la que las vesículas se alineaban en los extremos de las células nerviosas para liberar los neurotransmisores. En gusanos normales, estos sacos se disponían ordenadamente en la sinapsis, pero en los gusanos mutantes *LISI*, los investigadores notaron que había huecos en la alineación de las vesículas de la sinapsis.

La proteína LIS1 interactúa con una proteína motora molecular llamada dineína, que facilita el transporte celular de las vesículas que contienen los neurotransmisores. En experimentos adicionales, los investigadores encontraron que el bloqueo de la producción de dineína causaba convulsiones y vacíos similares en la distribución de vesículas al igual que la mutación *LISI*. El equipo de Caldwell ahora piensa que *LISI* mutada podría desencaminar el movimiento de las vesículas sinápticas. Si las vesículas no pueden migrar correctamente al extremo de la célula, las neuronas gabaérgicas podrían liberar menos neurotransmisores y, por lo tanto, no descargar correctamente. Eso, a su vez, podría disminuir el umbral de convulsiones de los gusanos.

“Las neuronas siguen siendo sólo células”, dijo Caldwell. “Los defectos de transporte pueden manifestarse de distintas formas en diversos tipos de células y los ataques pueden ser un resultado de lo que ocurre en las neuronas”.

Caldwell espera que el modelo de convulsiones en *C. elegans* pueda ayudar a descifrar los misterios de la epilepsia y que quizás lleve a mejores tratamientos contra los ataques. Los investigadores pueden inhibir genes rápidamente en gusanos, tratarlos con una variedad de productos químicos y utilizar otras técnicas genéticas que no se pueden utilizar en pacientes humanos.

“La epilepsia -uno de los peores aspectos de la lisencefalía- sigue siendo una caja negra a nivel genético”, agregó Caldwell. “Este trabajo muestra que podemos diseccionar esa parte de la enfermedad. Es una de esas situaciones típicas donde un trastorno raro va a proporcionar pistas sobre uno más común, la epilepsia”.

“Es muy probable que otras mutaciones genéticas puedan mostrar susceptibilidad a convulsiones en gusanos”, dijo el coautor de Caldwell, Locke, quien es un estudiante universitario y que, con la ayuda del HHMI y del premio “National Science Foundation Career”, ha desarrollado una base de datos computacional de genes candidatos de epilepsia para probarlos en el modelo en gusano. El equipo académico fue el mejor de la competición anual “All American Academic Team” que es auspiciada por el periódico *USA Today*. Locke le atribuye el crédito al entusiasmo de Caldwell por motivarlo a

realizar investigación como estudiante universitario.

The March of Dimes proporcionó ayuda adicional para esta investigación.