

24 DE AGOSTO DE 2001

Entendiendo cómo las células cerebrales "recuerdan" el orden en que nacen

Estudiando las señales moleculares que gobiernan el desarrollo nervioso de moscas de la fruta, unos investigadores han descubierto cómo las células cerebrales "recuerdan" el orden en el que "nacieron" a partir de las células precursoras troncales. Este tipo de memoria molecular parece determinar el tipo específico de célula en que se convertirán las nuevas células e influir sobre el lugar en el cerebro en desarrollo en el que esas células tendrán su residencia permanente.

En un artículo publicado en el número del 24 de agosto de 2001, de la revista *Cell*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Chris Q. Doe y sus colegas en la Universidad de Oregon, publicaron que las células precursoras de las neuronas de *Drosophila*, llamadas neuroblastos, activan secuencialmente a cuatro factores de transcripción diferentes. Los factores de transcripción son proteínas que activan o reprimen la expresión de genes.

"El sistema *Drosophila* es simple comparado con los mamíferos, pero lo que me ha resultado increíble son los aparentes paralelos entre el desarrollo cortical mamífero y las células troncales nerviosas de las moscas."

— Chris Q. Doe

Esta secuencia de activación de factores transcripcionales permite que los neuroblastos den lugar a una serie de distintas células hijas, que se convierten en última instancia en neuronas y células gliales en el cerebro de la mosca de la fruta. Los científicos encontraron que las células hijas continúan produciendo el factor transcripcional específico que era activo en el momento del nacimiento del neuroblasto—"memoria" que permite que las neuronas mantengan diferencias basadas en el momento de su nacimiento—. Por ejemplo, las neuronas que nacieron primero siempre realizan las proyecciones axonales más largas hacia blancos o dianas distantes, cuando se las compara con neuronas que nacieron de la misma célula troncal con posterioridad.

"Antes de que comenzáramos este trabajo, se sabía que cada neuroblasto produce varios tipos de neuronas y de células gliales, y esto ocurre en un orden determinado", dijo Doe. "Pero no se conocían los genes que controlan el destino de las células de esa secuencia. Tampoco se sabía si había un conjunto de genes que funciona para todas las células troncales o si cada uno de los distintos tipos de células troncales de la mosca tiene su propio conjunto de genes que funcionan en alguna combinación."

Según Doe, *Drosophila* es un modelo ideal para estudiar el orden en el cual las células nerviosas específicas surgen a partir de las células troncales, porque existen marcadores muy conocidos que se pueden utilizar para determinar la etapa del desarrollo en la que nacen las neuronas individuales. "Así que podemos buscar marcadores moleculares—tales como factores transcripcionales, neurotransmisores y otros productos génicos—que revelen a las neuronas tempranas, medianas y tardías", dijo Doe. "También podemos crear y estudiar mutantes en los genes que afectan este orden de nacimiento".

En sus experimentos, los científicos intentaron entender el orden en el que los neuroblastos de la mosca expresaban a cuatro factores de transcripción que eran buenos candidatos a regular el orden del nacimiento de las células hijas. Estos genes para factores transcripcionales se llaman *hunchback*, *Krüppel*, *pdm* y *castor*.

"Primero establecimos en qué momento nacía cada neurona y a partir de qué célula troncal en particular", dijo Doe. "Y cuando tuvimos esa fundación, buscamos los genes que se correlacionaron con el nacimiento de las primeras células, de las segundas, terceras, etcétera. Y entonces, manipulamos genéticamente a esas células para determinar si los factores de transcripción hacían alguna diferencia en los tipos de células nerviosas que se producirían".

Los experimentos revelaron que los neuroblastos expresaban de forma secuencial y transitoria a los genes *hunchback*, *Krüppel*, *pdm* y *castor*, en ese orden. "Encontramos estas ventanas de expresión en las que un neuroblasto sólo expresaría uno de los factores de transcripción", dijo Doe. "Entonces la célula hija nacida durante esa ventana—digamos durante la ventana en la que *hunchback* se expresa—mantendría la expresión de *hunchback* permanentemente. Y esa es una de las formas en que las células hijas pueden tener memoria molecular del orden de su nacimiento".

El orden de genes es crítico para el desarrollo normal del cerebro, porque cuando uno de los primeros genes de la secuencia (*hunchback*, por ejemplo) es 'activado' artificialmente de forma continua en una célula troncal, esa célula producirá neuronas tempranas en forma repetida y nunca producirá neuronas tardías, como lo haría normalmente, explicó Doe. De esta forma, la expresión secuencial de los cuatro genes es necesaria para producir distintas neuronas a partir de una sola célula troncal.

"Lo más importante es que hemos encontrado cuatro genes que funcionan conjuntamente en cada linaje de células troncales", dijo Doe. "Así que no es que cada célula troncal tenga su propio conjunto de genes, sino que todas las células troncales de *Drosophila* en las que hemos estado trabajando, utilizan

ese mismo conjunto de cuatro genes".

Según Doe, a pesar de que las moscas de la fruta están evolutivamente lejos de los mamíferos, lo aprendido sobre el desarrollo nervioso en el insecto podría ser importante para la comprensión del desarrollo nervioso de los humanos. "El sistema *Drosophila* es simple comparado con los mamíferos, pero lo que me ha resultado increíble son los aparentes paralelos entre el desarrollo cortical mamífero y las células troncales nerviosas de las moscas. En el sistema nervioso central mamífero, al igual que en las moscas, hay células precursoras que producen secuencialmente los distintos tipos de neuronas que van a las distintas capas corticales".

Doe enfatizó que los investigadores todavía no saben si las moscas y los mamíferos utilizan los mismos tipos de factores de transcripción para controlar el desarrollo nervioso. Sin embargo, él y sus colegas actualmente están estudiando los paralelos posibles entre el desarrollo nervioso de moscas y mamíferos.

Según Doe, si los factores de transcripción son similares, los resultados en moscas podrían tener implicaciones importantes para el uso clínico de las células troncales nerviosas humanas, para regenerar el tejido cerebral dañado por trastornos tales como la enfermedad de Parkinson.

"Si las células troncales experimentan un cambio irrevocable a medida que pasan por esta secuencia de expresión génica, no serán muy útiles para propósitos terapéuticos, a menos que podamos aprender a reajustarlos de nuevo al 'punto de partida'", dijo Doe. "Otra posibilidad es aprender cómo cambiarlos, reexpresando uno u otro de los factores de transcripción, esencialmente podremos reajustarlos de modo que puedan ser utilizados para sustituir clases particulares de neuronas perdidas por una enfermedad", dijo.