

09 DE OCTUBRE DE 03

Trastocando el reloj de las neuronas en desarrollo

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han desarrollado un método para manipular los “tictacs” moleculares del reloj regulador que gobierna el desarrollo de las neuronas de las moscas de la fruta.

El aprender cómo modificar el reloj del desarrollo podría resultar útil para la investigación de células troncales, donde la restauración de todo el potencial de las células más viejas podría llevar a nuevos tratamientos para una variedad de enfermedades.

El investigador del HHMI, [Chris Doe](#), y su colega Bret Pearson, de la Universidad de Oregon, publicaron sus resultados en el número del 9 de octubre de 2003, de la revista *Nature*.

"Sería extraordinariamente útil saber cómo cambian estas células precursoras a través del tiempo para poder hacer que vuelvan a sus estadios iniciales, donde tienen todo su potencial."

- Chris Q. Doe

“Durante el último siglo se ha aceptado que las células cambian con el tiempo a medida que se desarrollan y se dividen”, dijo Doe. “Pero nadie ha tenido ninguna idea sobre los mecanismos moleculares base de esos cambios. En el caso de la investigación de células troncales, sería extraordinariamente útil saber cómo cambian estas células precursoras a través del tiempo para poder hacer que vuelvan a sus estadios iniciales, donde tienen todo su potencial”, dijo.

Según Doe, las células precursoras de neuronas, o neuroblastos, de la mosca de la fruta *Drosophila*, ofrecen un modelo bien definido para investigar la maquinaria que regula la diferenciación neuronal.

“Cuando se estudian ratones, por ejemplo, sólo se puede observar una población de células precursoras nerviosas, pero no se puede seguir el desarrollo de las células individuales”, dijo Doe. “En cambio, en *Drosophila*, se conoce a cada precursor y siempre se genera la misma familia de neuronas; esto facilita su estudio. Los neuroblastos de *Drosophila* exhiben muchas de las características de las células troncales nerviosas mamíferas, así que también esperamos que haya semejanzas en los mecanismos utilizados para regular los cambios que sufren los precursores a través tiempo”.

En sus experimentos, Pearson y Doe decidieron estudiar el desarrollo de un neuroblasto en particular, llamado NB7-1, porque sabían que la proteína Hunchback influía en el desarrollo de este tipo de neuroblasto. Doe y sus colegas habían demostrado previamente que Hunchback podía detener el reloj del desarrollo de neuroblastos manteniendo a las células en un estadio inicial de desarrollo.

Hunchback es un “factor de transcripción” -regulador genético principal en la célula que controla la actividad de grupos de genes-. Los neuroblastos normalmente expresan la proteína Hunchback sólo cuando son jóvenes. La expresión de Hunchback desaparece a medida que los neuroblastos avanzan hacia etapas de desarrollo posteriores y caen bajo la influencia de otros factores de transcripción.

En cada una de estas etapas del desarrollo, el neuroblasto da lugar a tipos especializados de neuronas que conforman el cerebro y el sistema nervioso de la mosca.

“Nos planteamos el siguiente interrogante: ¿Qué pasaría si tomamos un neuroblasto viejo y le damos el factor de transcripción Hunchback?” dijo Doe. “¿Podríamos volverlo al estado joven?”

Para responder esa pregunta, los investigadores utilizaron técnicas moleculares que les permitieron reactivar la proteína Hunchback de forma permanente en células NB7-1 en envejecimiento, así como también producir a voluntad explosiones abruptas de Hunchback.

“Encontramos que si manteníamos a Hunchback activado en el neuroblasto por mucho más tiempo de lo normal, y después lo desactivábamos, el neuroblasto luego continuaba originando la sucesión de progenie normal”, dijo Doe. “Eso nos indicó que las células permanecían normales a pesar de la manipulación. También nos brindó el interesante resultado de que los neuroblastos se pueden mantener en un estado “joven” durante mucho tiempo sin que pierdan su capacidad de originar la familia normal de neuronas correspondientes, incluyendo las que se generan tardíamente. Todo lo que necesitábamos hacer era desactivar a Hunchback”.

“Luego hicimos experimentos en los cuales dábamos una sucesión de pulsos de Hunchback a edades cada vez más avanzadas. Demostramos que a medida

que los neuroblastos envejecían, perdían la capacidad de originar esas neuronas jóvenes -que el neuroblasto cambiaba a través del tiempo-”.

El mecanismo que subyace a estos cambios se conoce como “restricción progresiva”, y según Doe, los experimentos realizados con NB7-1 y Hunchback representan el principio de un importante esfuerzo para explorar la forma en la que funciona ese mecanismo. “Por primera vez, tenemos un sistema experimental para estudiar la restricción progresiva, utilizando técnicas genéticas moleculares, en un único precursor nervioso”, dijo.

Por ejemplo, dijo Doe, una importante teoría sugiere que las proteínas reguladoras tales como Hunchback actúan como silenciadores de genes para factores de transcripción que activan el desarrollo posterior; y la desaparición de Hunchback permite que esos genes se activen. Al mantener a Hunchback activado, los neuroblastos podrían mantener todo su potencial, evitando la expresión de genes que inducen la diferenciación de tipos células que se originan tardíamente.

Dijo que estudios adicionales se centran en la búsqueda de mutaciones en la mosca que reduzcan o mejoren la restricción progresiva. Al identificar los genes que están mutados, dijo Doe, los investigadores podrían descubrir el mecanismo molecular que regula el envejecimiento de los neuroblastos, y comenzar a comprender la forma de mantener jóvenes las células troncales nerviosas de la mosca de la fruta y, quizás, de los mamíferos.