

18 DE NOVIEMBRE DE 2004

Proteína repulsiva guía el desarrollo de los vasos sanguíneos

En el embrión en desarrollo, el crecimiento de los nervios no puede ser más rápido que el establecimiento de los vasos sanguíneos que dan vida. Actualmente, los investigadores han encontrado que una proteína involucrada íntimamente en la morfogénesis de vasos sanguíneos pertenece en realidad a una familia de proteínas que se sabe guían el desarrollo nervioso.

Los investigadores dijeron que los estudios proporcionan evidencias adicionales de comunicación entre los nervios y los vasos sanguíneos en desarrollo. La comprensión de la forma en la que esas redes se comunican entre sí podría ayudar a que los investigadores ideen métodos para prevenir, de forma selectiva, el crecimiento de vasos sanguíneos en los tumores -metodología para tratar el cáncer conocida como antiangiogénesis-.

"Drogas que imiten esta función podrían ser útiles para evitar el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos que requieren los tumores."

— David D. Ginty

El equipo de investigación, que incluía a los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes, David D. Ginty y Thomas M. Jessell, publicó sus resultados el 18 de noviembre de 2004, en *Science Express*, la versión avanzada de Internet de la revista *Science*. La primera autoría del artículo es compartida por Chenghua Gu, del laboratorio de Ginty en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, y por Yutaka Yoshida, del laboratorio de Jessell en la Universidad Columbia.

En sus experimentos, los investigadores exploraron los roles de dos proteínas involucradas en el desarrollo vascular. Una de las moléculas, Semaforina 3E (Sema3E), es miembro de una familia de proteínas de señalización que guían el crecimiento de las células nerviosas. La otra proteína, plexina-D1, es una proteína receptora que se encuentra en las membranas de las células en crecimiento y responde a las proteínas de señalización externas.

Ginty dijo que antes del estudio actual, se sabía que plexina-D1 era importante para el desarrollo vascular, pero no se sabía cuál era la señal

específica a la que respondía. También se consideraba a la molécula como a un receptor importante en el desarrollo de células nerviosas, y por esa razón el laboratorio de Jessell investigaba activamente a la plexina-D1.

Los estudios de Ginty y de otros investigadores, incluyendo al ex investigador del HHMI, Marc Tessier-Lavigne, quien en este momento se encuentra en Genentech, habían demostrado que algunos de las semaforinas se unen a un receptor llamado neuropilina, que es crítico para la morfogénesis vascular del embrión. Sin embargo, en su trabajo anterior, Gu, Ginty y el coautor Alex Kolodkin demostraron que las semaforinas no necesitan unirse a la neuropilina para que se lleve a cabo la morfogénesis normal.

“Ese trabajo nos impulsó a buscar otros mecanismos potenciales por los cuales las semaforinas podrían controlar el desarrollo de los patrones vasculares”, dijo Ginty. Los investigadores encontraron a Sema3E en regiones de embriones en desarrollo que sugerían que tenía una función en la morfogénesis de los vasos sanguíneos. También encontraron un llamativo patrón similar de expresión del receptor celular de vasos sanguíneos plexina-D1, lo que llevó a los investigadores a presumir que Sema3E podría ser la molécula de señalización que interactúa con plexina-D1. Si esto fuera verdad, sugeriría que Sema3E ejerce una fuerza “repulsiva”, haciendo que los vasos sanguíneos crezcan siguiendo su propia dirección.

Mientras tanto, Yoshida descubrió que a diferencia de otros miembros de la misma familia de proteínas, Sema3E se une selectivamente a plexina-D1 -indicio fuerte de que las dos señales funcionan conjuntamente para controlar la morfogénesis vascular-. Yoshida también encontró que Sema3E se puede unir a plexina-D1 ya sea se una o no a la neuropilina.

Los investigadores observaron que en contraste con la cuidadosa morfogénesis de los vasos sanguíneos de ratones normales, el patrón de los vasos sanguíneos de ratones que carecían de plexina-D1, producidos en el laboratorio de Jessell, eran aleatorios. Además, los ratones knock-out que carecían de Sema3E, producidos en el laboratorio del coautor Christopher Henderson del Instituto de Biología del Desarrollo en Francia, presentaron la misma morfogénesis defectuosa.

En experimentos adicionales, Gu demostró que la sobreexpresión de la proteína Sema3E en regiones específicas de embriones de pollo evitaba el crecimiento vascular hacia esas áreas.

“Sema3E es un quimiorepelente muy potente de los vasos sanguíneos en desarrollo”, notó Ginty. “Por lo tanto, drogas que imiten esta función podrían ser útiles para evitar el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos que requieren los tumores”.

“Una de las cosas realmente interesantes sobre este artículo es que cuestiona la idea de que se requiere de la unión entre Sema3E y neuropilina para la morfogénesis vascular”, dijo Jessell. “Esto, junto con el descubrimiento de que Sema3E interactúa con plexina-D1, independientemente de la neuropilina, pueden cambiar algunas de las preconcepciones sobre la función

de las neuropilinas en la morfogénesis vascular”.

Jessell y sus colegas ahora están explorando si Sema3E y plexina-D1 también contribuyen al desarrollo de conexiones en la médula espinal. Ginty y sus colegas planean explorar la función de las proteínas en el desarrollo de los nervios, así como también si la combinación está involucrada en la morfogénesis vascular de los miembros.