

03 DE OCTUBRE DE 03

Vecinos saludables recatan neuronas motoras en degeneración

La vida o muerte de las neuronas motoras de pacientes que sufren de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) puede deberse a un grupo no tenido en cuenta de células de sostén que ayuda a guiar, alimentar y eliminar toxinas de las neuronas.

Los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes y sus colegas han descubierto que células no neuronales, llamadas astrocitos y células gliales, pueden proteger de la degeneración a las neuronas que contienen mutaciones que causan ELA. Sus estudios también demuestran que si las células no neuronales contienen mutaciones ELA, puede ocurrir daño en las neuronas motoras vecinas que de otra manera estarían sanas.

Según los investigadores, sus descubrimientos sugieren que podría ser posible insertar astrocitos sanos en pacientes con ELA para reducir o prevenir la degeneración de las neuronas motoras. Las neuronas motoras controlan la acción muscular y se debilitan progresivamente en ELA, llevando a la parálisis y a la muerte.

"Aunque se puede trazar diagramas en una pizarra teorizando sobre la forma en la que este efecto protector podría ocurrir, es sorprendente lo fuerte que son estos datos."

- Lawrence S. B. Goldstein

Los equipos de investigadores que colaboran en la investigación, que incluían al investigador del Instituto Médico Howard Hughes [Lawrence Goldstein](#), publicaron sus resultados en el número del 3 de octubre de 2003, de la revista *Science*. Goldstein, Don Cleveland y sus colegas de la Universidad de California en San Diego, colaboraron con investigadores del Centro de Cuidado Médico de la Universidad McGill, en Montreal, de la Universidad de Harvard, del Hospital General de Massachusetts y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Boston.

Los investigadores estudiaron una forma hereditaria de ELA, en la cual el gen mutante *SOD1* produce una forma aberrante de la enzima superóxido dismutasa 1. La enzima SOD1 anormal tiene una función central en la progresión de la enfermedad. Las formas hereditarias de ELA constituyen cerca del diez por ciento de los casos de ELA, y las mutaciones en *SOD1* son responsables de aproximadamente el 20 por ciento de los casos hereditarios de ELA.

Aunque las formas hereditarias de ELA sólo explican una pequeña fracción de la incidencia total de la enfermedad, dijo Goldstein, pueden, sin embargo, proporcionar pistas sobre los orígenes de ELA en general. “Se puede utilizar al cáncer como una analogía, en el cual hay cánceres hereditarios y cánceres esporádicos”, dijo. “Y los mecanismos que se revelan al estudiar las formas hereditarias son muy útiles para comprender las formas esporádicas”. Dijo que el interrogante más importante es la forma en la que la mutante *SOD1* contribuye a la ELA.

“Mi colega Don Cleveland ha participado en la obtención de evidencia que demuestra que la interrupción de la función normal de la mutante *SOD1* no es lo que causa la enfermedad. En cambio, ésta parece deberse a una cierta propiedad anormal de la proteína que se origina debido a estas mutaciones”. Un interrogante científico importante, dijo Goldstein, era si la *SOD1* anormal en las neuronas motoras mismas o en las células de sostén adyacentes que no son nerviosas, causaba la enfermedad. Una pregunta relacionada era si las células mutantes -neuronales o no neuronales- podían afectar patológicamente a las células adyacentes.

Para contestar estos interrogantes, los equipos participantes en la colaboración produjeron ratones “quimeras” -cada uno mediante un método diferente- que contenían células neuronales normales y células no neuronales mutantes en *SOD1*, o viceversa. Los investigadores entonces examinaron si las células mutantes podían afectar a las células normales, o de tipo salvaje, en los ratones.

“Gracias a este consorcio de grupos de distintas instituciones, se realizaron tres conjuntos diferentes de quimeras mediante tres métodos diferentes, y todos llegamos más o menos a la misma respuesta”, dijo Goldstein. “Encontramos que puede ser que las neuronas motoras no sean las culpables, aunque sean las que se mueren. Aunque no lo hemos probado en forma definitiva, nuestros resultados claramente sugieren que las mutaciones *SOD1* en células no neuronales pueden transmitir los síntomas de la enfermedad a neuronas motoras normales. Y de forma inversa, cuando las neuronas motoras tienen la mutación, las células no neuronales sanas parecen ser capaces de rescatarlas.

“Encontramos que la presencia de células no neuronales normales podría extender la vida de las células neuronales mutantes, la vida de los animales e incluso a veces mantenerlos en un estado libre de enfermedad”, dijo Goldstein. “Esto fue una absoluta sorpresa. Aunque se puede trazar

diagramas en una pizarra teorizando sobre la forma en la que este efecto protector podría ocurrir, es sorprendente lo fuerte que son estos datos”.

Los investigadores ahora están intentando identificar qué tipo de célula no nerviosa -astrocitos o células gliales- es responsable del efecto protector. También están desarrollando quimeras más definidas, en las cuales todas las neuronas motoras contienen la mutación *SOD1*. Al variar sistemáticamente el porcentaje de células normales entre diferentes células no neuronales, los investigadores esperan identificar la fuente que contribuye a la protección de estas células. Además, planean realizar el experimento inverso, en el cual las neuronas motoras son normales y las células no nerviosas son mutantes.

Los resultados de estos estudios podrían sugerir una vía hacia la terapia para la enfermedad, dijo Goldstein. “Ciertamente no será fácil, pero es teóricamente posible introducir astrocitos sanos en un paciente para proteger sus neuronas motoras, en lugar de intentar introducir neuronas motoras, que son extremadamente grandes y extensas”.

“De cualquier forma, es virtualmente cierto que para comprender cómo tratar esta enfermedad, se debe entender el mecanismo”, dijo Goldstein. “Se debe comprender qué células deben ser substituidas. Y creo que este estudio representa un paso importante hacia ese objetivo”.