

27 DE ABRIL DE 01

Molécula involucrada en la formación del patrón de conexiones nerviosas también tiene una función en el desarrollo muscular

Unos investigadores han descubierto que una potente señal química que se sabe dirige el patrón de conexiones nerviosas en el sistema nervioso en desarrollo, también dirige la migración de las fibras musculares hacia sus conexiones apropiadas. Sin embargo, los científicos dicen que lo más sorprendente es que la señal inicialmente repele a las células musculares, y luego se convierte en un atrayente poderoso. El descubrimiento de la función dual de la señal y de su drástico cambio de función muestra cómo los tejidos pueden utilizar las mismas clases de señales para propósitos muy distintos durante el desarrollo, dicen los científicos.

El equipo de investigación, que incluía al investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), Corey S. Goodman, a Sunita G. Kramer, a Thomas Kidd y la becaria predoctoral del HHMI, Julie H. Simpson, de la Universidad de California, en Berkeley, publicó sus resultados en el número del 27 de abril de 2001, de la revista *Science*.

Los científicos encontraron que en embriones de *Drosophila* en desarrollo, la proteína Slit de direccionamiento del axón rechaza a las células embrionarias del músculo, llamadas células mesodermales, en una etapa temprana de su crecimiento. Este rechazo ocurre cuando Slit se conecta a un receptor llamado Robo, que se encuentra en la superficie de las células mesodermales. Cuando las células mesodermales alcanzan un punto en el desarrollo en el que deben encontrar el sitio apropiado de unión a las células del músculo, sus receptores Robo experimentan una transformación, aún misteriosa, que los atrae a los sitios de unión que produce Slit.

"Este es el primer caso en el que se ha demostrado que células que en alguna etapa de sus vidas son repelidas por una señal, tan sólo un poco más tarde □ y en este caso esto sucede asombrosamente rápido □ son atraídas repentinamente por la misma señal."

- **Corey S. Goodman**

"Descubrimos originalmente que Slit es un repelente del direccionamiento del axón en el sistema nervioso en desarrollo", dijo Goodman, quien agregó que su compañero del HHMI, el investigador Marc Tessier-Lavigne y sus colegas, habían descubierto otra función para Slit en mamíferos. "Pero cuando comenzamos a observar el organismo en nuestro caso, la mosca de la fruta notamos que Slit aparece fuera del sistema nervioso en otros momentos y lugares durante el desarrollo".

Ese descubrimiento no fue inesperado, dijo Goodman, porque se ha demostrado que otras moléculas de direccionamiento del axón vienen y van en distintos momentos durante el desarrollo de otros tipos de células. "Es como si pudieran estar involucradas como atrayentes y repelentes en otros tipos de migraciones celulares y movimientos celulares que ocurren en otros tejidos", dijo.

Goodman y sus colegas estaban interesados en estudiar la función de Slit en tejidos mesodermales porque estos crecen ampliándose de forma semejante a los axones cuando se extienden hacia sus células blanco. Y, al igual que las neuronas en crecimiento, las células musculares en crecimiento deben seguir su camino a través de vías intrincadas para hacer conexiones precisas.

Sunita G. Kramer, autora principal de la publicación en *Science*, encontró que Slit se expresaba en algunos sitios de inserción del músculo y que algunas células musculares expresaban los receptores Robo a medida que buscaban los sitios de inserción. Fundamentalmente, encontró que esas células mesodermales que expresan Robo parecían estar atraídas por Slit lo que se opone a la función de Slit en el direccionamiento del axón. Los científicos encontraron que la supresión de Robo en las células mesodermales las hacía olvidarse de Slit. De forma contraria, la adición de Robo a las células mesodermales, que normalmente no lo tenían, las hacía dirigirse hacia los sitios de inserción que expresaban Slit.

En estudios anteriores, el laboratorio de Goodman demostró que era posible diseñar al receptor Robo para que transmita una señal interna "falsificada", que hace que las células que llevan el receptor Robo rediseñado, sean atraídas por Slit. De este modo, teorizaron que su observación, realizada en embriones

de mosca, del cambio de repulsión a atracción por Slit se debía a cambios naturales en la composición del receptor Robo o a la interpretación interna que la célula realiza de la señal de Robo.

"Sabíamos que estas células mesodermales comienzan su vida después de la gastrulación, cuando son rechazadas por Slit", dijo Goodman. "Y hemos observado que dos horas más tarde en el embrión, estas células cambian su diferenciación, comienzan a alinearse y a convertirse en 'precursoras del músculo', y comienzan a fundirse unas con otras para hacer las primeras estructuras de tipo muscular. Y es entonces que algunas de estas células todavía están expresando Robo, y se dirigen directamente hacia los sitios de inserción con Slit.

"Este es el primer caso en el que se ha demostrado que células que en alguna etapa de sus vidas son repelidas por una señal, tan sólo un poco más tarde en este caso esto sucede asombrosamente rápido son atraídas repentinamente por la misma señal", dijo Goodman.

Aunque Goodman y sus colegas no entienden el cambio que hace que Robo pase de ser repelido por Slit a ser atraído por Slit, planean explorar la base molecular de tal transformación. Tales cambios en el receptor de Robo podrían consistir ya sean en la adición de una nueva subunidad que altera su función, o en un cambio de algún estado metabólico que afecta la señal de Robo dentro de la célula. Los estudios en el laboratorio de Goodman, así como en los de los colegas Tessier-Lavigne y Mu-ming Poo de la Universidad de California, en San Diego, sugieren que cualquiera de esos mecanismos de cambio de función es factible.

"La posibilidad de que tales cambios puedan hacer que los receptores repelentes se hagan atrayentes abre la posibilidad de aplicaciones terapéuticas", dijo Goodman. "Por ejemplo, en casos de lesiones de la médula espinal, donde las neuronas son repelidas evitando que se puedan volver a conectar, podría ser posible alterar las neuronas para que éstas se puedan atraer".