

18 DE JULIO DE 2002

## Investigadores producen neuronas motoras a partir de células troncales embrionarias

Unos investigadores han administrado una mezcla precisa de señales químicas a células troncales embrionarias (TE) de ratón en cultivo, para hacer que se diferencien en neuronas motoras funcionales.

El logro fue posible tras una década de trabajo dedicada a descifrar las señales que activan la diferenciación de las neuronas motoras, que son las responsables de controlar el movimiento de los músculos. Los experimentos representan un adelanto importante en la aplicación de ese conocimiento para crecer neuronas funcionales a partir de células troncales células indiferenciadas que tienen el potencial de convertirse en muchos tipos diferentes de células adultas.

---

"Este es sólo el comienzo del intento de utilizar una metodología racional para estudiar la capacidad de restaurar la función de las neuronas motoras derivadas de células TE."

— **Thomas M. Jessell**

---

Según los investigadores, el éxito de los experimentos con las células de ratón sugiere que se podría usar el mismo tipo de metodología para crecer neuronas motoras humanas a partir de células troncales. Tales neuronas podrían permitir la regeneración del tejido nervioso perdido debido a una enfermedad o a un trauma.

Los experimentos de los investigadores conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Thomas Jessell, en la Universidad de Columbia, fueron publicados en un artículo al que se le dio la categoría de publicación inmediata en la revista *Cell* y fue publicado en Internet el 17 de julio de 2002. La investigación fue financiada en parte por Project A.L.S.

Por más de 15 años, Jessell y sus colegas han estado intentando dilucidar las delicadas conexiones de las células nerviosas en la médula espinal en desarrollo. Sus estudios han demostrado que el sistema nervioso inexperto de vertebrados chisporrotea de actividad los genes son activados y desactivados

a un ritmo rápido, transformando células inmaduras en una fuerte red de millones de células nerviosas especializadas. En última instancia, Jessell espera que su investigación lleve a una comprensión más completa sobre cómo se construye el sistema nervioso central (SNC) esto, dice, puede sugerir nuevas formas de reparar componentes enfermos o dañados del SNC maduro.

Según Jessell, el poder generar neuronas motoras a partir de células troncales resultó de muchos años de investigación para identificar las señales químicas en el embrión en desarrollo que hacen que las células neuroprogenitoras indiferenciadas se diferencien en neuronas motoras de la médula espinal. Estas señales químicas conducen a las células TE a lo largo de una vía de desarrollo con estadios sucesivos primero en neuronas y, en última instancia, en las aún más especializadas neuronas motoras de la médula espinal. Dos de las señales claves, dijo Jessell, son el ácido retinoico, que convierte las células nerviosas del cerebro medio en células progenitoras de la médula espinal, y sonic hedgehog, proteína que convierte a las células progenitoras de la médula espinal en neuronas motoras.

Hasta ahora, hemos estado intentando ensamblar estos pasos de forma individual, dijo Jessell. Pero no hemos demostrado que se puedan utilizar los factores de señalización normales conjuntamente para tomar una clase de progenitores indiferenciados, como las células TE, y mediante exposición secuencial a estos factores, recapitular esta vía de desarrollo.

El primer autor Hynek Wichterle, estudiante postdoctoral en el laboratorio de Jessell, comenzó usando el ácido retinoico y otras señales químicas para inducir a las células TE a que se diferencien en neuronas del cerebro medio y luego en neuronas de la médula espinal. Los científicos pudieron seguir los pasos de la diferenciación observando la expresión de factores de transcripción específicos que definen la identidad de las células progenitoras de la médula espinal.

Los retinoides le darán la identidad a la médula espinal, pero eso no determina exactamente qué tipo de neurona emergerá de estas células progenitoras de la médula espinal, dijo Jessell. Y es allí donde sonic hedgehog se vuelve importante, porque nuestro trabajo y el de otros han demostrado que se necesita la señalización mediada por sonic hedgehog, al nivel correcto de activación de la señal, para generar neuronas motoras.

De este modo, cuando los científicos expusieron los cultivos de neuronas de la médula espinal a los niveles apropiados de la proteína sonic hedgehog, las células se diferenciaron para convertirse en neuronas motoras. Esta diferenciación depende significativamente de un estrecho rango de concentraciones de proteína sonic hedgehog, dijo Jessell, porque en embriones en desarrollo la cantidad de sonic hedgehog determina qué tipo de neurona se generará.

En experimentos adicionales, los científicos utilizaron células TE de ratones transgénicos, cuyas neuronas motoras fueron marcadas con un colorante fluorescente. Esa marcación fluorescente les permitió a Jessell y a sus colegas supervisar, aislar y purificar las neuronas motoras específicas que habían

inducido técnica que Jessell cree será crucial en futuros intentos para definir las vías de señalización involucradas en la diferenciación neuronal.

Los investigadores también pudieron abordar un interrogante importante, a saber, si las neuronas motoras que se habían desarrollado en cultivo podían funcionar realmente en animales vivos. Necesitábamos demostrar qué tan bien les iba a estas neuronas motoras generadas *in vitro* cuando se las ponía en un embrión vivo, dijo Jessell. Por lo tanto, Hynek llevó a cabo la impresionante hazaña técnica de reintroducir nuevamente a estas neuronas motoras derivadas de células TE dentro de las médulas espinales de los embriones de pollos, en una etapa cuando las neuronas motoras normales están siendo generadas. Los científicos después estudiaron en los embriones de pollo qué tan bien sobrevivían las neuronas introducidas, si se integraban en la médula espinal embrionaria y si sus largos axones tipo cable se extendían hacia las dianas normales en el músculo.

Pienso que nuestros resultados demostraron que estas neuronas motoras derivadas de células TE logran imitar a sus contrapartes derivadas de embrión en las tres pruebas, dijo Jessell. En general, me sorprendió agradablemente lo bien que las células TE neuralizadas recapitulan los acontecimientos de desarrollo que hemos asociado a los progenitores neuronales motores y a las neuronas motoras. Jessell cree que estos logros representan solamente el comienzo de una línea de investigación prometedora. Este es sólo el comienzo del intento de utilizar una metodología racional para estudiar la capacidad de restaurar la función de las neuronas motoras derivadas de células TE, no sólo en un contexto embrionario, sino en un contexto adulto más relevante, dijo.

Jessell y sus colegas esperan utilizar las neuronas motoras generadas a partir de TE en experimentos para identificar todos los genes que gobiernan las vías de diferenciación de las neuronas motoras. También están desarrollando colaboraciones con neurólogos para explorar, en modelos en ratón, si las neuronas motoras pueden regenerar médulas espinales que han sido dañadas por trauma o enfermedades neurodegenerativas, tales como la esclerosis lateral amiotrófica.

Los investigadores también planean explorar si las vías de señalización de la diferenciación de las neuronas motoras de ratones se asemejan a las de los seres humanos. Pienso que se puede ser optimista, pero a la vez hay que ser cauteloso, de que tales paralelos existirán, dijo Jessell. Aunque muchos científicos han demostrado que las células TE humanas pueden generar neuronas, no sabemos exactamente qué tipo de neuronas son. Y existe una heterogeneidad mucho mayor en las propiedades de las células TE humanas que en las células TE de ratón; por lo tanto, puede ser necesario escudriñar a través de varias líneas disponibles de célula TE de seres humanos antes de llegar a una célula que se comporte como sus contrapartes de ratón. Pero, en principio, no existe un motivo por el cual este tipo de metodología no pueda tener éxito en células humanas, dijo.