

30 DE OCTUBRE DE 03

## Comprendiendo el código de desarrollo de la médula espinal

Unos investigadores han descubierto algunas de las señales de control básicas que gobiernan la organización de la médula espinal del embrión en desarrollo -resultados que muy probablemente también se aplicarán al cerebro-. Descubrimientos como éstos están proporcionando nueva información sobre un código subyacente que involucra a homeobox, u *Hox*, que son genes reguladores que orquestan el desarrollo de la médula espinal.

Los investigadores, conducidos por el investigador [Thomas Jessell](#), del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de Columbia, publicaron sus resultados en el número del 30 de octubre de 2003, de la revista *Nature*. Jessell colaboró, para realizar los estudios, con el investigador asociado del HHMI, Jeremy Dasen, quien se encuentra en Columbia y Jeh-Ping Liu, quien se encuentra en la Facultad de Medicina de la Universidad de Virginia.

La identidad y la función de las señales de control que gobiernan la formación de las columnas neuronales del cerebro y de la médula espinal son dos de los grandes interrogantes a los que se enfrentan los neurobiólogos del desarrollo. Las columnas contienen conjuntos de neuronas que se agrupan según su función. A pesar de que las agrupaciones se encuentran localizadas, la influencia de las columnas sobre la conectividad se podría sentir a una distancia considerable dado que los axones que se extienden de las neuronas inervan otras áreas del cuerpo.

---

"El sistema nervioso en desarrollo no tiene que conseguir todo justo en el momento en el que se dice la palabra "ya" hay empujones suaves entre las neuronas embrionarias en una dirección particular de diferenciación."

- Thomas M. Jessell

---

“En la médula espinal, por ejemplo, la agrupación de neuronas motoras en columnas predice si las neuronas motoras envían axones para inervar a los músculos de los miembros, o si envían axones a los músculos axiales”, explicó Jessell. “Así pues, las columnas representan subdivisiones funcionales importantes de neuronas que aseguran que todos los músculos periféricos se inerven por medio de un conjunto distinto de neuronas motoras”.

En estudios anteriores, los investigadores encontraron que factores de transcripción de la familia del homeodominio gobiernan la forma en la que las neuronas motoras adquieren una identidad general que las distingue de los conjuntos adyacentes de interneuronas -mediante un proceso de señalización que funciona a lo largo del eje dorsoventral (de adelante hacia atrás) de la médula espinal-.

Ese trabajo anterior sobre la determinación dorsoventral de las neuronas motoras de la médula espinal también reveló que un gradiente de concentración de una molécula de señalización conocida como Sonic hedgehog determina inicialmente qué proteína del homeodominio se activará en la neurona motora -decisión clave que lleva al establecimiento de una identidad de desarrollo para la neurona-. Esas neuronas que “ven” una concentración intermedia de la molécula de señalización hedgehog activan las proteínas del homeodominio que especifican el destino de la neurona motora -distinguiéndolas de las neuronas que están expuestas a una concentración de hedgehog más baja-.

Los investigadores decidieron aplicar lo que habían aprendido en sus estudios anteriores para observar, si es que sucedía, cómo un sistema de señalización de gradiente similar controlaba la expresión de los genes *Hox* a lo largo de la médula espinal en desarrollo, de adelante hacia atrás -o de la región anterior hacia la posterior-. También intentaron descubrir si esos genes *Hox*, a su vez, activaban a las neuronas motoras para que asuman una identidad columnar específica.

“Una forma simple de ver este problema es que debe haber genes ubicados a lo largo del eje anteroposterior de la médula espinal que son de alguna manera relevantes para la aparición de la identidad columnar de las neuronas motoras”, dijo Jessell. “Y a pesar de una enorme cantidad de trabajo realizado durante los últimos diez a quince años, no sabíamos mucho sobre esos genes; de hecho, el único conjunto de genes que había presentado algún tipo de diferencias posicionales a lo largo del eje anteroposterior de la médula espinal, eran los genes *Hox*”.

Los estudios anteriores de Jessell y Liu en los que utilizaron un sistema de cultivo *in vitro* sugirieron la forma en la que miembros individuales del grupo, llamados genes *Hox-c*, se expresaban en distintas posiciones a lo largo de la médula espinal. Nuevos experimentos *in vivo* de Dasen establecieron que la expresión génica de *Hox* a lo largo de la médula espinal en desarrollo está controlada por un gradiente de factor de crecimiento de fibroblastos

(FGF, por sus siglas en inglés).

“Los estudios de Jeremy muestran que a medida que los niveles de FGF se modifican, se altera dramáticamente la expresión de *Hox* y la identidad columnar de las neuronas motoras”, dijo Jessell. De este modo, distintos niveles de señalización de FGF determinaron si una neurona motora expresaría los genes *Hoxc5*, *Hoxc6*, *Hoxc8* u *Hoxc9*, dijo. “Los experimentos también demostraron que este código de expresión de *Hox* relativamente simple está realmente conduciendo a la diferenciación columnar de estas neuronas motoras”, dijo Jessell.

En el proceso, los experimentos también revelaron que los genes *Hoxc*, una vez que son expresados, actúan para reprimirse unos a otros, en una especie de “batalla molecular” para especificar de forma más exacta qué tipo de neuronas integrará una columna determinada.

“Dado que el gradiente FGF probablemente sea un poco ambiguo, podría ser difícil para las células individuales que responden a niveles intermedios de FGF saber que tipo columnar de neurona motora se supone deben ser”, dijo Jessell. “Pero si se tiene esta estrategia en la que el ganador se lleva todo -que sólo uno de dos genes *Hox* se pueda expresar mediante esta represión cruzada mutua-, entonces aún bajo condiciones de señalización de FGF ambiguas, se fuerza a que las neuronas decidan cuál de estos dos subtipos columnares van a ser”.

Los investigadores también encontraron que la función de los genes *Hoxc* es determinar la identidad columnar de las células progenitoras nerviosas inmaduras y de las neuronas motoras maduras. “Este resultado indica de forma muy contundente que las neuronas motoras son plásticas después de salir del ciclo de la división celular”, dijo Jessell. “También ilustra la forma en la que el sistema nervioso en desarrollo no tiene que conseguir todo justo en el momento en el que se dice la palabra “ya” -que hay empujones suaves entre las neuronas embrionarias en una dirección particular de diferenciación-”, dijo. “Proporciona una versatilidad adicional importante en el desarrollo nervioso”.

Según Jessell, los nuevos descubrimientos con respecto a la regulación del desarrollo de columnas de la médula espinal podrían llevar a un nuevo conocimiento sobre la forma en la que ocurre la organización del cerebro. “Creemos que otras regiones del sistema nervioso central se construyen a través de un conjunto de principios similares”, dijo Jessell.

Aunque estos resultados son básicos, dijo Jessell, podrían originar una nueva comprensión de las enfermedades neurodegenerativas hereditarias, tales como la enfermedad de Lou Gehrig. “Un desafío importante es la comprensión de la razón por la que las neuronas motoras son selectivamente vulnerables a insultos genéticos en estas enfermedades”, dijo Jessell. “Podría ser perfectamente que existan ciertas características moleculares o

funcionales de las neuronas motoras que sean la base de su vulnerabilidad selectiva. De este modo, una forma de comprender esta vulnerabilidad en las enfermedades degenerativas es comprender qué hace que una neurona motora sea diferente del resto de las neuronas de la médula espinal, y qué hace que los subconjuntos de neuronas motoras sean diferentes unos de otros. Esto es un paso hacia esa comprensión”, dijo.

Jessell y sus colegas especulan que los genes *Hox* también podrían desempeñar una función más específica en el gobierno del patrón de conexiones nerviosas de las neuronas motoras de músculos particulares. “Si eso es cierto, sería extremadamente interesante y emocionante, porque podría explicar en gran parte la especificidad funcional de los comportamientos motores que residen dentro de la médula espinal”, dijo.