

13 DE MAYO DE 2004

## Nuevos pasos hacia la comprensión de la coordinación del andar

Unos investigadores han ideado una técnica genética para distinguir las neuronas de la médula espinal que controlan la alternancia de los pasos de los miembros izquierdo y derecho. Sus resultados les han llevado literalmente un paso más cerca de la comprensión del circuito nervioso que coordina los movimientos necesarios para caminar -que ha sido uno de los obstáculos principales en el desarrollo de nuevos tratamientos para la parálisis-.

Según los investigadores, la utilización de técnicas genéticas para identificar redes nerviosas espinales específicas podría mejorar en gran medida nuestro conocimiento sobre el intrincado circuito nervioso que está involucrado en el control motor espinal. Además, una mejor comprensión de esta área es absolutamente crucial para desarrollar estrategias cuyo fin sea restaurar la función motora afectada en la parálisis debido a una lesión o a una enfermedad espinal.

---

"Esta técnica representa un pequeño paso hacia la comprensión de la lógica del control locomotor espinal. Una vez que comprendamos esa lógica, deberíamos en principio comprender mejor la forma de manipular la médula espinal dañada de manera que restaure su función."

— **Thomas M. Jessell**

---

La metodología que utilizaron los investigadores para identificar estas neuronas probablemente tenga un uso más amplio y probablemente sea útil para definir el circuito "local" que gobierna otros procesos rítmicos tales como la respiración, así como también los comportamientos reflejos que no involucran el cerebro.

El equipo de investigación -conducido por Martyn D. Goulding del Instituto Salk para Estudios Biológicos y el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), Thomas M. Jessell, en la Universidad de Columbia- publicó sus resultados en el número del 13 de mayo de 2004, de la revista *Neuron*. Los primeros coautores del artículo fueron Guillermo M. Lanuza y

Simon Gosgnach, del laboratorio de Goulding.

El objetivo de la investigación, dijo Goulding, fue la identificación inequívoca de las neuronas correspondientes al circuito llamado “generador central de patrones” que genera la señal rítmica de izquierda a derecha que hace posible el caminar.

“Por supuesto que se sabía que las neuronas motoras estaban involucradas en el circuito que opera los músculos”, dijo. “Pero nadie conocía la identidad de las `interneuronas' que actúan en etapas previas a esas neuronas motoras que coordinaban el impulso rítmico que gobierna a estas neuronas motoras”. Estudios anatómicos anteriores no habían proporcionado ninguna característica molecular o funcional que se pudiera utilizar para distinguir esas interneuronas, dijo Goulding.

En estudios anteriores, la coautora Alessandra Pierani, del laboratorio de Jessell, había establecido que un grupo particular de interneuronas, llamadas interneuronas V0, requiere de un activador genético llamado *Dbx1* para desarrollar su identidad. Tales activadores genéticos, llamados factores de transcripción, controlan la actividad de grupos de genes durante el desarrollo embrionario.

Pierani y sus colegas también rastrearon el patrón de conexiones nerviosas anatómico de estas neuronas *Dbx1* en la médula espinal de ratón -mostrando que surgían de un lado de la médula espinal, pero que cruzaban hacia el otro lado para conectarse con neuronas motoras-. Pierani sabía que tal “diagrama de patrón de conexiones nerviosas” sería característico del circuito que controla la actividad locomotora de izquierda a derecha.

Para explorar si tales interneuronas V0 realmente contribuyen al generador central de patrones que controla la alternación de izquierda a derecha, Goulding y sus colegas realizaron estudios electrofisiológicos en médulas espinales aisladas de ratón. Encontraron que, mientras que las médulas espinales normales presentaban una alternancia normal de izquierda a derecha de actividad eléctrica de neuronas motoras, los ratones knock-out genéticos que carecían de *Dbx1* presentaban actividad simultánea anormal. Este patrón de actividad anormal sería característico de un andar atáxico en ratones mutantes *Dbx1*.

Según Goulding, la disección del generador central de patrones ofrece un sistema modelo valioso para comprender el circuito espinal local autónomo. “Existen pocos de tales sistemas a partir de los cuales se puede esperar comprender la forma en la que cada componente dentro del circuito genera un cierto aspecto de un comportamiento, y llegar a comprender totalmente el sistema”, dijo.

Jessell piensa que este es el principio de lo que podría ser una rica cosecha de nuevo conocimiento mediante la utilización de esta metodología. Dijo que la técnica genética utilizada para distinguir las neuronas V0 sólo representa la primera de muchas otras técnicas que probablemente surjan a partir de esta metodología y que serán utilizadas para identificar subconjuntos específicos

de neuronas en el cerebro y en la médula espinal.

“Por ejemplo, existe probablemente una docena de distintos grupos de interneuronas y se espera que cada uno de estos grupos tenga una identidad genética”, dijo Jessell. “Y si ése es el caso, entonces uno puede hacer incursiones moleculares para manipular de forma selectiva a esas neuronas”. Tal manipulación, dijo Jessell, podía involucrar la inactivación selectiva de subgrupos de neuronas específicas mediante la utilización de factores de transcripción distintivos para cambiar su identidad o para introducir sustancias para silenciarlas o para eliminarlas.

“Con técnicas de silenciamiento, por ejemplo, se podría analizar comportamientos locomotores cuando están funcionando esas neuronas, luego silenciarlas y observar los cambios, y después reactivarlas de nuevo”, dijo Jessell.

Tales técnicas de identificación y manipulación podrían ayudar a los científicos a desarrollar estrategias clínicas para restaurar la función de la médula espinal, dijo. “Parte del problema de restaurar la función motora en pacientes con lesiones en la médula espinal es el reestablecer las conexiones entre el cerebro y la médula espinal”, dijo. “Pero otro aspecto importante es la comprensión suficiente del sistema motor de la médula espinal para determinar la forma de restaurar el patrón de conexiones nerviosas correctamente para conseguir la función”.

“Esta técnica representa un pequeño paso hacia la comprensión de la lógica del control locomotor espinal. Una vez que comprendamos esa lógica, deberíamos en principio comprender mejor la forma de manipular la médula espinal dañada de manera que restaure su función”, dijo Jessell.

Las técnicas genéticas de identificación les permitirían a los investigadores distinguir qué tipos de neuronas son los más afectados en modelos animales de lesión de médula espinal, y qué tipos son los más críticos para restaurar la función, dijo Goulding.

“Ese conocimiento también haría posible el desarrollo de estrategias para centrarse de forma selectiva en volver a hacer crecer componentes esenciales básicos de la médula espinal dañada, prestando menos atención a las células menos críticas”, dijo.