

04 DE NOVIEMBRE DE 05

Científicos descifran el código del patrón de conexiones de neuronas motoras

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han descifrado una parte clave del código regulador que gobierna la forma en la que las neuronas motoras de la médula espinal se conectan con los músculos dianas específicos de los miembros.

Los investigadores dijeron que la comprensión de este código podría ayudar a guiar avances hacia la restauración de la función de las neuronas motoras de personas cuya médula espinal ha sido dañada por trauma o enfermedad. Los estudios sugieren que el código -que involucra a miembros de la familia de factores de transcripción codificados por los genes *Hox*- también podría gobernar el establecimiento de otros circuitos de la médula espinal. Este circuito incluye a las interneuronas que controlan los patrones de descarga de las neuronas motoras y sensoriales que transmiten la información de retroalimentación sobre la acción muscular.

El equipo de investigación, que fue conducido por el investigador del HHMI Thomas M. Jessell, publicó sus resultados en el número del 4 de noviembre de 2005, de la revista *Cell*. Jessell realizó los estudios en colaboración con el asociado de investigación del HHMI Jeremy S. Dasen, Bonnie C. Tice y Susan Brenner-Morton, quienes se encuentran en la Universidad Columbia. El trabajo también fue financiado por subsidios del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Apoplejía y el Proyecto ALS.

"A pesar de que éstos son estudios básicos sobre circuitos del sistema nervioso central, pienso que ofrecen la posibilidad de comprender los circuitos con el detalle suficiente para guiar metodologías terapéuticas, en un contexto clínico."

- Thomas M. Jessell

Según dice Jessell, se sabía que miembros de la familia del gen *Hox* regulan ciertos aspectos del desarrollo cerebral, pero “pocas personas habían prestado atención al hecho de que estos genes también están expresados en la médula espinal”. Un trabajo anterior realizado por Dasen y Jessell, en colaboración con Jeh-Ping Liu, quien ahora se encuentra en la Universidad de Virginia, estableció que ciertas proteínas Hox controlan la diferenciación de las neuronas motoras para que formen columnas en la médula espinal. Estas columnas, que están dispuestas a lo largo de la parte anteroposterior de la médula espinal, se forman en las fases iniciales de la organización de las neuronas motoras. Esa organización determina si las neuronas motoras crecen hacia los miembros o hacia otras dianas.

La creación de anticuerpos que reaccionan con cada una de las 21 proteínas Hox expresadas por las neuronas motoras de la médula espinal fue un avance técnico importante que permitió que los investigadores descifraran este código. Utilizando estos anticuerpos, Dasen y sus colegas identificaron el patrón de expresión de cada proteína del conjunto de neuronas motoras que se proyectan hacia los músculos de los miembros. “Una vez que tuvimos estos reactivos, pudimos obtener mapas de alta resolución de la expresión de Hox que eran necesarios para resolver aspectos más complejos de la función de Hox en la diversificación de las neuronas motoras”, dijo Jessell.

Para dar una idea del grado de complejidad, Jessell explicó: “existen unas pocas columnas motoras, no obstante dentro de cada una de las columnas que se proyectan al miembro hay por lo menos cincuenta subtipos de neuronas motoras diferentes, a los que se llama conjuntos motores. Nuestro trabajo inicial sugirió que el código Hox que define la identidad de la columna también podría estar involucrado en el establecimiento de la extrema diversidad de los conjuntos motores”.

Utilizando anticuerpos contra las proteínas Hox que definen a las neuronas motoras espinales, Dasen y sus colegas mapearon la aparición y la ubicación de cada una de las proteínas Hox expresadas por neuronas motoras que se proyectan hacia el ala de embriones de pollo. “Era claro que estas proteínas no estaban expresadas aleatoriamente, sino que estaban expresadas en patrones muy precisos que correspondían a conjuntos motores definidos anatómicamente”, dijo Jessell.

El análisis funcional de Dasen reveló una jerarquía de codificación de Hox. “Encontró que las proteínas Hox que están involucradas en la identidad del conjunto son diferentes de las que están involucradas en la identidad de la columna”, dijo Jessell. “Así que de estos datos comenzó a surgir la idea de que algunas proteínas Hox de los conjuntos cromosómicos Hox se dedican a varios aspectos de la diferenciación de las neuronas motoras y a otros aspectos más sutiles de la diversificación. En última instancia, lo que se determinó a partir de estos experimentos fue un código -una relación

organizada entre proteínas Hox, su organización cromosómica y la diferenciación y conectividad de los conjuntos de neuronas motoras”, dijo.

Jessell dijo que este código parece gobernar tres niveles de organización de las neuronas motoras: la organización de columnas que asegura que las neuronas motoras se proyecten al miembro; la organización divisional de las neuronas motoras que determina si las neuronas motoras se proyectan a los músculos en las mitades dorsales o ventrales del miembro; y finalmente, la identidad del conjunto de neuronas motoras que gobierna la diana muscular de cada grupo de neuronas motoras. Mediante un conjunto clave de experimentos, Dasen mostró que alteraciones en los patrones de expresión de Hox en neuronas específicas dieron como resultado cambios en la identidad de las neuronas motoras y en la conectividad a las dianas musculares.

Los estudios también abren la posibilidad de que el código combinatorio contenga información adicional, más allá de la regulación del patrón de conexiones nerviosas de las neuronas motoras. “Esto sigue siendo una conjetura, pero el alto número de proteínas Hox y su capacidad de guiar la diferenciación neuronal, sugiere que también podrían comunicar la identidad a las interneuronas, lo que les permite conectarse selectivamente con las neuronas motoras. Y ciertos aspectos del código también podrían dar identidad a las neuronas sensoriales, permitiendo sus conexiones con las neuronas motoras”, dijo Jessell. El descifrar el código de Hox completo podría proporcionar pistas cruciales en la organización del complejo circuito que utiliza la médula espinal para controlar la acción del músculo.

Dejando de lado la especulación, Jessell cree que el haber descifrado el código Hox eventualmente tendrá un valor clínico. “En el desarrollo de formas para recuperarse de lesiones de la médula espinal, se le ha prestado mucha atención a lograr que los axones de las neuronas corticales crezcan más allá del sitio de la lesión e inerven a neuronas dianas en partes distantes de la médula espinal”, dijo. “Podría ser que el circuito de la médula espinal siga estando intacto -y existe cierta evidencia que lo sugiere- así que todo lo que se necesita hacer es lograr que los axones que se regeneran crezcan más allá del sitio de la lesión.

“O, podría ser que lesión cause alteraciones sutiles en el patrón de conexiones nerviosas de circuitos espinales y estas alteraciones podrían restringir la capacidad de recuperación completa de la función motora. Por lo tanto, cuanto más se entienda sobre los funcionamientos básicos de este circuito locomotor, habrá mejores posibilidades de desarrollar estrategias regeneradoras para restaurar la función motora de una forma precisa”, continuó Jessell. “Y para tratar enfermedades degenerativas de las neuronas motoras, el hacer neuronas motoras nuevas podría no ser suficiente; tienen que conectarse con el blanco muscular correcto para restaurar la función motora. La comprensión de la manera en la que las proteínas Hox controlan la formación del circuito de control de la médula espinal debería proporcionar de un marco básico importante para estudiar estas cuestiones clínicas.

“Por lo tanto, a pesar de que éstos son estudios básicos sobre circuitos del sistema nervioso central, pienso que ofrecen la posibilidad de comprender los circuitos con el detalle suficiente para guiar metodologías terapéuticas, en un contexto clínico”, dijo Jessell.