

20 DE OCTUBRE DE 99

Las células nerviosas erráticas corren peligro de muerte inminente

Las células fetales nerviosas que crecen a lo largo del cordón espinal nervioso, literalmente compiten contra el reloj para crear conexiones en el sistema nervioso en desarrollo. Estudios publicados recientemente por investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), en la Universidad de California, en San Francisco (UCSF), mostraron que las neuronas en crecimiento tienen un determinado tiempo para alcanzar un destino específico o corren el riesgo de no recibir las señales químicas, provenientes de tejidos especializados del cordón espinal, que requieren para su supervivencia.

De acuerdo con Marc Tessier-Lavigne, un investigador del HHMI en la UCSF, el descubrimiento probablemente revele un nuevo mecanismo a prueba de fallas, que aseguraría la apropiada conexión del sistema nervioso. Este mecanismo de control le permite al sistema nervioso en crecimiento controlar el movimiento aleatorio de neuronas que podría causar peligrosos enredos en el circuito neuronal.

Tessier-Lavigne y el exbecario posdoctoral Hao Wang, quien es ahora un científico en los Laboratorios de Investigación Merck, informaron sus descubrimientos en el número del 21 de octubre de 1999, de la revista Nature.

"Especulamos que el sistema nervioso necesita este sistema intermediario de control adicional debido a que si sus axones toman caminos equivocados, no sería sabio esperar a que lleguen a su destino final para eliminarlos."

- Marc Tessier-Lavigne

El nuevo mecanismo para el control intermedio de las conexiones nerviosas es distinto, aunque complementario, del muy bien conocido "sistema neurotrófico diana", que gobierna la supervivencia de las neuronas una vez que ellas han alcanzado su destino final en el sistema nervioso y extermina

neuronas que inadvertidamente alcanzan una diana equivocada. El sistema de "control intermedio" recientemente descrito asegura específicamente que las conexiones nerviosas sean las apropiadas.

"En el tradicional sistema neurotrófico diana", explica Tessier-Lavigne, "cuando los largos axones de las células nerviosas alcanzan su destino final, deben competir por limitadas señales químicas, conocidas como neurotrofinas, para asegurar su supervivencia". La competencia por cantidades limitadas de neurotrofinas en una célula diana elimina el exceso de células nerviosas, dejando solamente una apropiada población de neuronas requeridas para las conexiones de un determinado circuito neuronal.

"Especulamos que el sistema nervioso necesita este sistema intermediario de control adicional debido a que si sus axones toman caminos equivocados, no sería sabio esperar a que lleguen a su destino final para eliminarlos", dijo Tessier-Lavigne. "En organismos superiores como los mamíferos, los axones deben crecer hasta una semana antes de alcanzar su destino. Si al principio ellos cometieran un error y no estuvieran programados para morir rápidamente, podrían deambular por todos lados y, eventualmente, encontrar alguna diana alternativa que realmente complicaría el circuito neuronal".

Los investigadores llaman al nuevo mecanismo intermedio de guía neuronal "en passant", que en francés significa "de pasada". En el modelo "en passant" de conducción axonal, los axones reciben apoyo por parte de neurotrofinas al pasar a través de la región diana intermedia, en vez de recibir el apoyo cuando se detienen en la región diana, como ocurre en el mecanismo neurotrófico tradicional.

El descubrimiento del mecanismo en passant fue realizado durante experimentos en los cuales Tessier-Lavigne y Wang estaban estudiando neuronas en crecimiento de los cordones espinales fetales de rata, en placas de cultivo. Los científicos eligieron estudiar axones de la comisura, quienes en el embrión de rata en desarrollo se extienden desde un lado del cordón espinal hacia el otro.

Bajo condiciones normales los axones de la comisura en crecimiento se dirigen de un lado del cordón espinal hacia una estructura guía en la base del cordón espinal en desarrollo, que es conocida como lámina del piso. Ellos son dirigidos a lo largo de la lámina del piso por señales químicas, cubriendo una distancia cercana al centímetro, antes de partir hacia su destino final en el otro lado del cordón espinal.

"Encontramos que en cultivos crecidos sin el agregado del tejido de la lámina del piso, todas las neuronas morían súbitamente", dijo Tessier-Lavigne. "Si había tejido de la lámina del piso, ellas sobrevivían por mucho más tiempo".

Los científicos midieron el tiempo de la muerte celular y descubrieron que las células nerviosas cultivadas necesitaban la presencia de alguna sustancia

química, o neurotrofina, producida por las células de la lámina del piso, durante su catorceavo día de crecimiento-alrededor del mismo tiempo en que los axones llegaban a la lámina del piso en embriones de rata en desarrollo. Después de ese período, cuando los axones normalmente hubieran dejado la lámina del piso, los axones desarrollaron una necesidad adicional por neurotrofinas para continuar creciendo.

Para descubrir si los axones de la célula nerviosa necesitaban acercarse a las células de la lámina del piso para sobrevivir, Wang y Tessier-Lavigne crecieron células nerviosas y células de la lámina del piso en la misma placa de cultivo, pero en lados opuestos del gel de colágeno. Este gel separaba físicamente a los dos tipos de células, pero permitía a los factores de crecimiento pasar sin dificultades de un tipo de célula a otro.

Los experimentos revelaron que las células nerviosas sobrevivían sólo si sus axones crecían cerca de las células de la lámina del piso. Estudios preliminares sugieren que la sustancia requerida para la supervivencia es una proteína pequeña, dijo Tessier-Lavigne. Su equipo también encontró evidencia de que la punta de los axones en crecimiento perciben a esta proteína de supervivencia y envían una señal de respuesta al cuerpo celular para bloquear el programa suicida. En este momento, se están llevando a cabo experimentos para aislar las señales de supervivencia.