

25 DE AGOSTO DE 00

## Unas tijeras químicas pueden armonizar la migración de las células nerviosas

Experimentos con cultivo de neuronas han sugerido que las células nerviosas podrían utilizar unas tijeras químicas para cortar una porción de un receptor que dirige al axón, asegurando así la navegación apropiada en el sistema nervioso central y periférico.

La investigación proporciona otra pista tentadora sobre cómo los axones-las extremidades crecientes de las neuronas-toman las decisiones sobre dónde emigrar para generar el patrón de conexiones del sistema nervioso en desarrollo. "Por varios años se ha sabido que las neuronas tienen que cambiar sus preferencias a medida que avanzan", dijo el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Marc Tessier-Lavigne. "A medida que las neuronas crecen, primero extienden sus axones hacia un objetivo intermedio que encuentran atractivo. Pero una vez allí, deben perder la respuesta atractiva o permanecerían allí por siempre. Lo que en un primer momento fue atractivo debe neutralizarse, o incluso hacerse repulsivo".

En los experimentos, que fueron divulgados en el número del 25 de agosto de 2000, de la revista *Science*, Tessier-Lavigne y el colega Michael J. Galko de la Universidad de California, en San Francisco, demostraron que las neuronas cultivadas alteran su migración hacia una señal atractiva, cortando selectivamente una porción de un receptor que sobresale de la superficie del axón. En este caso, la señal atractiva es proporcionada por la proteína netrina-1, y el receptor cortado es la proteína DCC, que es un receptor para netrina. Se ha demostrado que las netrinas son proteínas que atraen a los axones.

---

"Hemos demostrado que este tipo de mecanismo de control puede funcionar *in vitro*, . Ahora debemos averiguar si funciona en un organismo viviente."

- Marc Tessier-Lavigne

---

Si más experimentos apoyan este nuevo modelo de direccionamiento del axón, el descubrimiento podría erigirse como un tercer mecanismo, por el cual los axones podrían controlar su progreso en el sistema nervioso en desarrollo. Tessier-Lavigne y otros habían demostrado que los axones pueden alterar su progreso, aumentando o disminuyendo el número de los receptores para la netrina en sus superficies y modulando la señalización interna cuando se activa un receptor para la netrina.

Tessier-Lavigne describió los estudios *in vitro* que su grupo realizó sobre el clivaje del receptor para netrina-1 como un experimento modelo que prueba el precepto. "Hemos demostrado que este tipo de mecanismo de control puede funcionar *in vitro*", dijo. "Ahora debemos averiguar si funciona en un organismo viviente".

Los experimentos de los científicos comenzaron como una tentativa para aislar una proteína de cerebro que realzaba la sensibilidad de los axones a las netrinas. Cuando comenzaron la búsqueda para la proteína con actividad sinergizante de netrina (NSA, por sus siglas en inglés), Tessier-Lavigne y Galko tenían el presentimiento de que NSA podía ser una proteína cuya función es la de inhibir a una metaloproteasa, enzima que corta otras proteínas. Basaban su presentimiento en los estudios bioquímicos que sugerían, pero no probaban, que NSA era un inhibidor de metaloproteasas. Estaban cautivados por la posible implicación de una metaloproteasa, ya que estudios en *Drosophila* realizados por los investigadores del HHMI Corey Goodman y Gerald Rubin (quién actualmente es vicepresidente del HHMI para investigación biomédica) demostraron que una mutación en un gen de una metaloproteasa de la mosca de la fruta, llamado *kuzbanian*, detenía el crecimiento de axones.

"Aunque no podíamos definir completamente la identidad de NSA, pensamos que debíamos probar los efectos de inhibidores químicos de metaloproteasas en la sensibilidad a la netrina", dijo Tessier-Lavigne. "He aquí que encontramos que dos inhibidores de metaloproteasas químicamente distintos podían, en efecto, potenciar la actividad de netrina".

En un intento de indicar claramente cómo los inhibidores de metaloproteasas podían aumentar la actividad de netrina, Tessier-Lavigne y Galko observaron los efectos que tenían los inhibidores en el DCC, el receptor para netrina. "Se sabía que muchos receptores de superficie son clivados por metaloproteasas", dijo Tessier-Lavigne. "Pensamos que si existía la posibilidad de que el DCC fuera clivado, la separación probablemente sería bloqueada por un inhibidor de metaloproteasas, y quizás esto haría que la célula sea más sensible a la netrina".

De hecho, los análisis que los investigadores realizaron en cultivo de neuronas proporcionaron dos resultados interesantes. "Primero, demostramos que el DCC está normalmente clivado y esparcido por la superficie de la

célula", dijo Tessier-Lavigne. "En segundo lugar, encontramos que los inhibidores de metaloproteasas bloqueaban este clivado". Los científicos también demostraron que dos inhibidores que mimetizaban la acción de NSA bloqueaban específicamente el clivado del receptor de netrina *in vitro*, mientras que un tercer inhibidor que era distinto de NSA, no mostró el mismo efecto.

"Todavía queda un cabo suelto", dice Tessier-Lavigne. "Esperábamos que NSA se comportara como inhibidor del clivado de DCC, pero esto no es lo que sucede. Parece producir su efecto haciendo algo distinto, quizás bloqueando el clivado de otra proteína implicada en el sistema del receptor para netrina".

Según Tessier-Lavigne, el próximo trabajo se concentrará en aislar las proteínas NSA e identificar cómo NSA altera el DCC. "También esperamos ser capaces de armar la historia completa, encontrando algún lugar en un organismo donde este mecanismo sea utilizado para regular la toma de decisiones del axón", dijo. "Sospechamos que el mecanismo de la metaloproteasa será utilizado en una situación en la cual las neuronas sean sensibles a un factor, tal como la netrina, hasta que su crecimiento los lleve a una región en particular. Y entonces, la proteasa cortará los receptores para que el axón deje de ser sensible y pueda continuar avanzando. Pero esto sigue siendo una hipótesis de trabajo".