

09 DE MARZO DE 01

Las neuronas en crecimiento utilizan un mecanismo de silenciamiento para evitar una competencia desastrosa

De la misma forma que los semáforos apagan la luz roja cuando se enciende la luz verde, las extremidades de las células nerviosas en crecimiento evitan ser desviadas desactivando su sensibilidad a una proteína atrayente, cuando se activa la sensibilidad a una proteína repelente. Este mecanismo de entrecruzamiento autorregulado podría ser una estrategia básica, usada a lo largo del sistema nervioso central, para evitar las consecuencias desastrosas de un tira y afloje entre las señales que atraen y rechazan a las neuronas. El descubrimiento también podría ayudar a explicar por qué los cordones nerviosos de la médula espinal no se pueden regenerar fácilmente después de una lesión, dijeron los investigadores.

El descubrimiento fue publicado por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Marc Tessier-Lavigne y el autor principal Elke Stein, en el número del 9 de marzo de 2001, de la revista *Science*.

Las neuronas forman el patrón de conexiones nerviosas uniéndose en redes, lo que consiguen al extender axones que como si fueran cables se dirigen hacia regiones dianas específicas en el sistema nervioso. La trayectoria de los axones hacia una neurona diana es dirigida por los conos de crecimiento presentes en la extremidad del axón, los que reciben señales sobre la mejor trayectoria a seguir, de químicos atrayentes y repulsivos que son secretados por las células del sistema nervioso.

"Este coordinado mecanismo de desactivación de la atracción para evitar errores en el direccionamiento del axón tiene tanto sentido que sería sorprendente si no se encontrara en otras regiones del sistema nervioso."

- Marc Tessier-Lavigne

Tessier-Lavigne y sus colegas en la Universidad de California, en San Francisco, habían identificado previamente una proteína atrayente clave, llamada netrina-1. Netrina-1 ejerce su influencia sobre los conos de crecimiento conectándose a un receptor llamado DCC, que se encuentra en la membrana celular. De forma opuesta, una proteína repelente, llamada Slit, hace que los axones se alejen de un sitio al conectarse a un receptor llamado Robo. De esta manera, un axón en crecimiento es atraído por la netrina hacia su estación diana en la médula espinal y luego, con la ayuda de Slit, es repelido hacia la siguiente estación.

En el artículo de *Science*, Stein y Tessier-Lavigne publicaron el asombroso descubrimiento de que la activación del receptor Robo, mediada por Slit, hace que Robo se una directamente al receptor DCC para "silenciar" la sensibilidad de ese receptor a netrina-1. Los científicos vieron la primera evidencia de este efecto cuando los cultivos de axones espinales en crecimiento del batracio *Xenopus* fueron expuestos a netrina y a Slit.

"Sabíamos que tenían efectos opuestos y que los axones están expuestos a ambos efectos *in vivo*", dijo Tessier-Lavigne. "Y con esta simple prueba queríamos saber más sobre cuáles son las reglas que rigen cuando dos axones se encuentran. Para nuestra sorpresa, Slit silenció completamente el efecto atrayente de netrina-1".

Este efecto silenciador podría deberse a uno de varios mecanismos, dijo Tessier-Lavigne. La proteína Slit podría unirse directamente a netrina para silenciarla. O en cambio, algunas vías de señalización intracelulares relacionadas con Robo, podrían afectar indirectamente la vía de DCC. O finalmente, el receptor Robo podría interactuar directamente con el receptor DCC.

Para ayudar a revelar el mecanismo del silenciamiento de netrina, los investigadores crearon una versión truncada del receptor Robo, la que carecía del dominio que penetra en el citoplasma de las células. Este receptor truncado no pudo silenciar la atracción de netrina, sugiriendo que el receptor Robo en sí mismo puede ser clave para el efecto de silenciamiento.

Luego, los científicos intentaron eliminar la posibilidad de que Slit pudiera estar uniéndose directamente a netrina. Crearon receptores "quiméricos" de Robo y de DCC, a los que se les había substituido los dominios de unión a Slit o netrina por un dominio que se activaba por una proteína diferente, llamada HGF. Cuando cualquiera de estos receptores quiméricos era activado por HGF, se comportaba como si sus proteínas naturales, Slit o netrina, los hubiera activado. De este modo, se observó que las proteínas naturales no estaban involucradas en el efecto de silenciamiento.

Estudios adicionales revelaron que el dominio citoplásmico de Robo interactuaba físicamente con el dominio citoplásmico de DCC para interferir con su acción. Los científicos también demostraron que este bloqueo de la

interacción física, bloqueaba el efecto de silenciamiento.

"De este modo, hemos demostrado que si se tiene ambos receptores en una célula, el receptor repulsivo es el que domina, apoderándose del receptor atractivo y sometiéndolo a sus propósitos, si se quiere", dijo Tessier-Lavigne. "Y eso también involucra específicamente al dominio citoplásmico". Tessier-Lavigne especula que un mecanismo de control entrecruzado podría estar presente en otras familias de receptores de direccionamiento del axón.

"Este coordinado mecanismo de desactivación de la atracción para evitar errores en el direccionamiento del axón tiene tanto sentido que sería sorprendente si no se encontrara en otras regiones del sistema nervioso", dijo. "No necesariamente tendría que involucrar una interacción directa entre receptores; podría ser que involucre una cascada de eventos dentro de la célula".

Los mecanismos entrecruzados podrían complicar los intentos por regenerar los nervios de la médula espinal dañados por lesiones o enfermedades, dijo Tessier-Lavigne. "Se sabe que una de las razones por la que los axones no vuelven a crecer en el sistema nervioso central, es la presencia de factores inhibitorios", dijo. "En el pasado, se pensaba que con sólo inundar al sistema con factores atrayentes se podría superar esos factores inhibitorios. Pero si los repelentes pueden inactivar a los atrayentes, podría ser necesario bloquear a los repelentes o afectar el mecanismo de crecimiento en etapas posteriores dentro del cono de crecimiento, en lugar de afectarlo desde el exterior. Esto planteará nuevos desafíos, a medida que intentemos desarrollar una terapia para la regeneración".