

15 DE JULIO DE 05

El tamaño del cerebro podría depender de cómo se segmentan las células neuronales

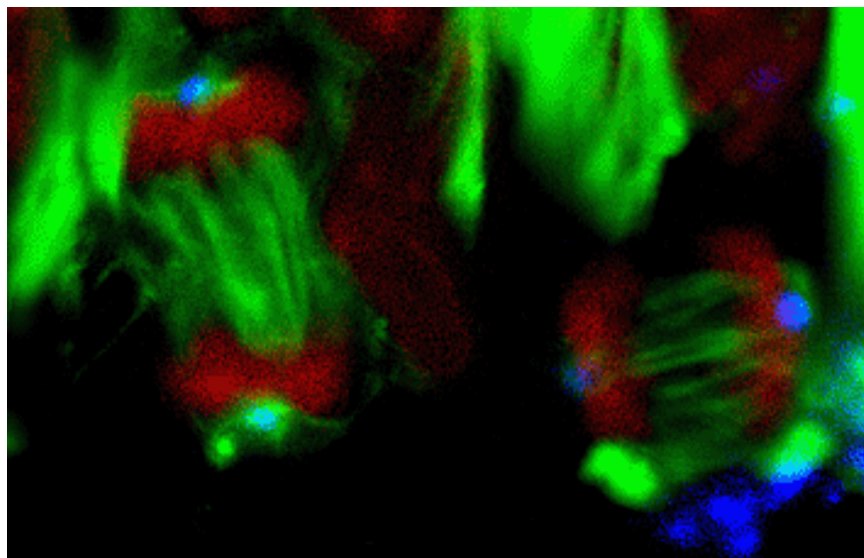


Image Title: La imagen muestra células progenitoras neuronales en la zona ventricular proliferativa de la neocorteza de un ratón en desarrollo. Las células progenitoras se dividen con el huso mitótico (tubulina alfa, verde; pericentrina, azul; núcleos, rojos) perpendicular o paralelo a la superficie ventricular (la superficie ventricular apunta hacia abajo). La subunidades G-beta-gama de las proteínas G heterotriméricas y su activador AGS3 son requeridas para la división apicobasal apropiada de los progenitores neuronales y para las decisiones del destino celular asimétrico de sus progenitores. - Cortesía de Li-Huei Tsai, HHMI en la Facultad de Medicina de Harvard.

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto una forma novedosa mediante la cual el tamaño del cerebro de los mamíferos en desarrollo podría estar regulado. Han identificado una vía de señalización que controla la orientación en la que las células progenitoras nerviosas en división se segmentan durante el desarrollo.

La forma en la que estas células se cortan durante el desarrollo es crítica porque en etapas posteriores a la neurogénesis, la segmentación vertical da lugar a dos neuronas maduras que no pueden volver a dividirse, mientras que la segmentación horizontal produce una neurona y una célula progenitora que puede continuar sustentando el crecimiento cerebral.

Los investigadores especulan que este tipo de regulación podría desempeñar una función poderosa en la determinación del tamaño final del cerebro mamífero. Los trastornos hereditarios que hacen que el cerebro se desarrolle tomando un tamaño demasiado pequeño o demasiado grande también pueden influir esta vía de desarrollo.

"Este es un interrogante muy importante, porque la forma en la que se dividen estas células determina en última instancia el número final de células que se generarán durante el desarrollo cerebral."

- Li-Huei Tsai

La investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Li-Huei Tsai y el estudiante postdoctoral Kamon Sanada, ambos en la Facultad de Medicina de Harvard, publicaron sus resultados en el número del 15 de julio de 2005, de la revista *Cell*.

Los investigadores se basaron en estudios realizados por otros investigadores que mostraban que la orientación de los planos de segmentación durante la división de las células progenitoras nerviosas de la neocorteza determina el destino de las células hijas resultantes. Sin embargo, no se sabía nada sobre el mecanismo de señalización molecular que regula la decisión para segmentar de una forma u otra, dijo Tsai.

Estudios realizados en moscas de la fruta y en gusanos redondos habían sugerido que moléculas reguladoras importantes llamadas proteínas G heterotriméricas cumplen una función en la orientación de los husos mitóticos que gobiernan la orientación de la segmentación celular durante la división celular, o mitosis.

"Basándonos en ese conocimiento, supimos que las proteínas G heterotriméricas eran candidatas muy buenas para ser reguladoras del plano de división celular en los precursores neuronales", dijo Tsai.

"Y este es un interrogante muy importante, porque la forma en la que se dividen estas células determina en última instancia el número final de células que se generarán durante el desarrollo cerebral", dijo.

Utilizando el cerebro de un ratón embrionario como modelo, Sanada y Tsai intentaron determinar si las proteínas G desempeñaban una función en el cerebro mamífero en desarrollo. En sus experimentos iniciales, inhibieron la función de las subunidades G $\beta\gamma$ de proteínas G heterotriméricas, en el cerebro de ratón en desarrollo. Vieron una interferencia dramática que hacía que la segmentación celular sobreprodujera neuronas "postmitóticas" -células que no se pueden dividir más- a expensas de las células progenitoras, que todavía pueden dividirse. "Esta observación nos llevó a querer estudiar aún más si la inhibición de G $\beta\gamma$ tenía alguna consecuencia en el destino celular de la división, porque se ha especulado que los distintos planos de división determinan el destino final que las células hijas adoptan", dijo Tsai.

Para determinar de forma definitiva si la inhibición de G $\beta\gamma$ tenía un efecto directo en el destino celular, los investigadores inhibieron la señalización de G $\beta\gamma$ en los cerebros de ratones *in utero* y luego aislaron las células progenitoras para estudiar los efectos *in vitro*. Esos estudios revelaron que la inhibición de G $\beta\gamma$ resultaba en la sobreproducción de neuronas dado que ambas células hijas adoptaban el destino neuronal. Por lo tanto, los investigadores concluyeron que G $\beta\gamma$ controla la orientación de la segmentación y la identidad de las células hijas -ya sea se conviertan en neuronas o en células progenitoras-.

Sanada y Tsai también intentaron determinar la forma en la que se regula G $\beta\gamma$. Estudios sobre la división celular asimétrica en moscas de la fruta y gusanos redondos indicaban que una clase particular de proteínas -conocidas como AGS3 y mPins en mamíferos- eran reguladoras de etapas anteriores a las proteínas G.

Los análisis de los investigadores mostraron que AGS3 está expresada, en efecto, en las células progenitoras. Y cuando "silenciaron" la expresión de AGS3 en cerebros de ratones embrionarios, las anomalías resultantes imitaron a las observadas cuando la señalización de G $\beta\gamma$ era interrumpida.

Ahora que se ha descubierto la función de G $\beta\gamma$ en la proliferación de células nerviosas, dijo Tsai, otros estudios intentarán determinar la forma en la que su señalización determina la orientación de los husos durante la mitosis y, por lo tanto, la orientación de la segmentación celular.

"A pesar de que ésta es una investigación básica, sabemos que este mecanismo es muy importante en la determinación del tamaño final del cerebro", dijo Tsai. "Y, hay seres humanos que nacen con muy pocas neuronas, trastorno llamado microcefalia, o demasiadas neuronas, trastorno llamado macrocefalia. Especularía que muchos de estos casos son el resultado de una cierta clase de defecto en la regulación de la división celular, quizás en el plano de la división", dijo Tsai.

"Y dada la posibilidad de que las células troncales nerviosas puedan ser utilizadas con fines terapéuticos, la función de la señalización de proteínas G

en la diferenciación de tales células progenitoras va a ser un área de exploración muy apasionante", dijo.