

19 DE JULIO DE 02

Proteína regula el crecimiento de la corteza cerebral

Una proteína que extiende el índice de crecimiento de la corteza cerebral en ratones jóvenes ayudaría a que los científicos expliquen cómo los cambios en un número relativamente pequeño de genes, que regulan el desarrollo nervioso, pueden haber contribuido al aumento de tamaño que se observa en los cerebros de mamíferos superiores.

En un artículo publicado en el número del 19 de julio de 2002, de la revista *Science*, el médico becario postdoctoral del HHMI Anjen Chenn y Christopher A. Walsh del Centro Médico Beth Israel Deaconess y de la Facultad de Medicina de Harvard publicaron que la corteza cerebral de los ratones transgénicos que tienen una forma alterada de la proteína catenina- β se expandía horizontalmente en área, pero no en espesor. Estos cambios producían circunvoluciones y surcos característicos, llamados gyri y sulci, que distinguen anatómicamente los cerebros humanos de los de animales inferiores. La corteza cerebral es la región del cerebro responsable del funcionamiento intelectual superior.

Se ha sabido por mucho tiempo que durante la evolución, el tamaño de la corteza cerebral aumentó desproporcionadamente en comparación con el resto del cerebro, dijo Chenn. Pero no se sabía mucho sobre el mecanismo de desarrollo subyacente a esa expansión. Una teoría es que el número de células progenitoras aumentó durante la evolución, y estas células dieron lugar a neuronas que originaron un mayor número de unidades funcionales de repetición, llamadas columnas corticales. Según esta teoría, dijo Chenn, el mayor número de células progenitoras podría resultar de las células inmaduras que continúan dividiéndose para producir aún más células progenitoras, antes de que se comprometan a convertirse en neuronas.

Chenn y Walsh teorizaron que la catenina- β podría ser responsable de la regulación de la proliferación de las células progenitoras porque se sabe que controla el crecimiento celular, y ha estado involucrada en el crecimiento de tumores cerebrales específicos. Una evidencia adicional emergió de los experimentos de Chenn y Walsh, que demostraron que catenina- β está presente en las uniones entre las células progenitoras, en el epitelio embrionario, donde se esperaba se ubicaría una proteína que regula la división celular.

Encontramos que catenina- β se expresaba en las células correctas en el momento y lugar correctos, dijo Chenn. Por lo tanto, eso nos llevó a preguntarnos si, en realidad, regulaba la división y diferenciación celular.

Para comprender la función de catenina- β en la regulación del crecimiento neuronal, los científicos generaron ratones transgénicos con un gen de catenina- β alterado que producía una proteína que era resistente a la degradación normal que regula los niveles de la proteína. Vimos que los cerebros de estos ratones aumentaron mucho su tamaño, en comparación con los de ratones normales, de modo que sus cerebros a una edad particular eran unas dos o tres veces más grandes, dijo Chenn. Y lo llamativo sobre estos cerebros fue que cuando los seccionamos, observamos que el aumento de tamaño del cerebro no se debía a un aumento en el grosor de la corteza cerebral, sino a un aumento en el área de la corteza. El área de la corteza se había expandido tanto que comenzó a plegarse sobre sí misma y a generar surcos y protuberancias que evocan a los sulci y gyri de animales superiores.

Luego, Chenn y Walsh investigaron por qué los ratones desarrollaban cerebros más grandes. Sabían que había por lo menos tres explicaciones posibles: el aumento se podría deber a una división celular más rápida; podría estar causado por una reducción en la muerte celular programada normal llamada apoptosis que ocurre durante el desarrollo del cerebro; o podría deberse a un aumento en el número de células progenitoras que continuaron multiplicándose antes de madurar.

Sus detallados estudios de las células cerebrales de los ratones transgénicos confirmaron que el aumento en el tamaño del cerebro era causado por la superproducción de las células progenitoras. Este estudio es importante porque nos ayuda a comprender mejor cómo hace la catenina- β para regular la decisión de las células de continuar dividiéndose o de dejar de hacerlo, dijo Walsh. Y en segundo lugar, el estudio demuestra cómo con un interruptor metabólico simple, la naturaleza podría incrementar el tamaño de la corteza cerebral, pero conservando su arquitectura relativamente normal.

Chenn acentuó, sin embargo, que sigue siendo incierto si el aumento del tamaño cortical incrementa la inteligencia. Sin realizar auténticos estudios funcionales, no podemos realmente concluir que estos ratones funcionen a un nivel neurológico superior, dijo. Sin embargo, observamos la expresión de una variedad de marcadores de diferenciación celular. De estos estudios, podemos decir que el patrón de distribución de la expresión de estos marcadores se preserva en los animales transgénicos. De este modo, su tejido cerebral no es desordenado como un tumor y, en hecho, mantiene un patrón de diferenciación relativamente ordenado.

Aunque el patrón de diferenciación celular parecía normal, estos animales no eran sanos, dijo Chenn. No sobreviven al nacimiento y no estamos seguros del motivo. Por lo tanto, éste es sólo el primer paso hacia la comprensión de cómo se puede aumentar el tamaño cerebral. Estamos seguros de que el aumento del tamaño cerebral a lo largo de la evolución requiere más

elementos que sólo cambios en un gen. La implicancia científica principal publicada en el artículo, dijo Chenn, es que el epitelio embrionario desempeña una función en la diferenciación celular.

Según Walsh, sus resultados plantean algunos interrogantes interesantes para estudios futuros. Nos gustaría determinar si la catenina- β regula, en realidad, el tamaño de la corteza cerebral, analizando la proteína en especies diferentes que tengan cortezas de distintos tamaños. También, podríamos explorar si existen mutaciones en catenina- β asociadas a enfermedades humanas, en las cuales la corteza cerebral es demasiado grande o demasiado pequeña respectivamente conocidas como macrocefalia y microcefalia.