

Las neuronas creadas a partir de células madre establecen las conexiones adecuadas

Reemplazar neuronas de ratones con células madre ha resultado mejor de lo esperado, el reemplazamiento puede funcionar

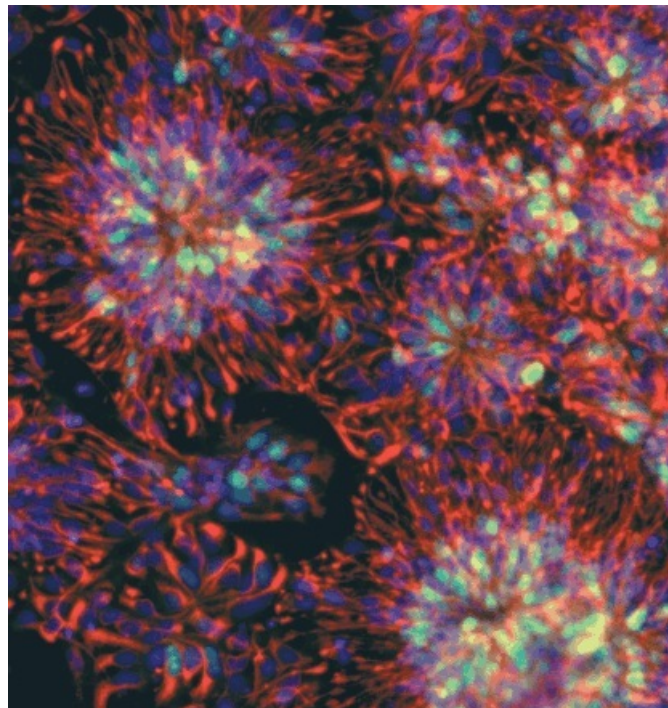
Por Carly Desmond | 21 de mayo de 2012 | Editado por Dr Jeff Carroll

Traducido por Asunción Martínez | Publicado originalmente el 13 de abril de 2012

Nuevos trabajos sugieren que las neuronas creadas a partir de células madre pueden reemplazar a las neuronas adultas mejor de lo esperado - al menos en ratones cuyos cerebros han sido lesionados con una toxina. ¿Es probable que esto ayude a los pacientes con EH? - ¿es posible el reemplazamiento en enfermedades crónicas?

La EH y la pérdida de células cerebrales

La enfermedad de Huntington es causada por la **neurodegeneración**, o la pérdida de células cerebrales llamadas neuronas. En las etapas iniciales de la EH, esta pérdida de células afecta sobre todo a las neuronas de una parte del cerebro llamada el **estriado**. Y dentro del estriado, hay un tipo de neurona llamada "neurona espinosa media" que es más susceptible a la degeneración. Estas neuronas constituyen el 96% del estriado, por lo que su pérdida es una mala noticia para esta parte del cerebro.



Células madre de embriones humanos creciendo en un plato de cultivo

Imagen por: PNAS

Los síntomas de la enfermedad de Huntington son un reflejo de este patrón distintivo de la pérdida de células. El estriado contribuye al control del movimiento de nuestro cuerpo y de las emociones, así como a la realización de tareas cognitivas, como el aprendizaje, la realización de varias tareas a la vez y la resolución de problemas. Y estas son las áreas en las que los pacientes con EH dicen tener afectadas.

El problema de las enfermedades neurodegenerativas como la EH es que una vez que se pierden las neuronas vulnerables, como las neuronas espinosas medias, no vuelven a crecer. Por lo que sabemos hasta ahora, una vez que se pierden, se pierden para siempre.

El cerebro puede hacer frente a la pérdida

El proyecto TRACK-HD, dirigido por la Profesora Sarah Tabrizi, utiliza imágenes obtenidas con resonancia magnética para evidenciar una pérdida considerable de tejido cerebral en el comienzo de la enfermedad. Esta pérdida progresiva de neuronas se evidencia incluso antes de que los pacientes noten síntomas.

Por un lado, esta es una mala noticia - el cerebro de los portadores de la mutación de la EH están disminuyendo incluso antes de que aparezcan los síntomas de lo que llamamos 'EH'. Sin embargo, otra forma de verlo es más esperanzadora - a pesar de que la mayoría de las neuronas no pueden regenerarse, el cerebro todavía **puede** tener una gran flexibilidad para compensar y mantener la función normal.

Dado que la degeneración de las neuronas espinosas medias del cuerpo estriado causa los síntomas de la enfermedad de Huntington, un posible tratamiento sería sustituir las neuronas que se han perdido.

Sustitución de células en las enfermedades cerebrales

Si bien esto puede sonar un poco a ciencia ficción, podría ser más factible de lo que se pensaba. Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, este enfoque ya se ha realizado con un moderado éxito.

La enfermedad de Parkinson está causada por la degeneración de un grupo pequeño pero importante de neuronas que producen una sustancia química cerebral llamada "dopamina". La pérdida de estas células produce temblor, rigidez y falta de coordinación.

En algunos ensayos clínicos, se han transplantado células de tejido fetal al cerebro de pacientes con enfermedad de Parkinson, lo que - en algunos casos - ha producido mejoría importante de los movimientos anormales y de la salud en general.

Sin embargo, a diferencia de la enfermedad de Huntington, el tratamiento del Parkinson con terapia de sustitución de células es relativamente fácil. Dado que en la enfermedad de Parkinson la pérdida de dopamina en el cerebro causa los síntomas, todo lo que se necesita para el

tratamiento de la enfermedad es la sustitución de la fuente de la dopamina. Para tener un efecto beneficioso, lo único que importa es que las células trasplantadas sean capaces de crecer y de liberar dopamina.

Por desgracia, este no es el caso de la enfermedad de Huntington. Las neuronas espinosas medias del cuerpo estriado tienen muchas conexiones con otras neuronas del cerebro. Las neuronas espinosas son necesarias tanto para recibir información de estas otras regiones, como para pasar la información.

«... aunque, comparado con la enfermedad de Huntington, el tratamiento del Parkinson con terapia de sustitución de células es relativamente fácil »

No es de extrañar que este proceso pueda llegar a ser bastante complicado, ya que la formación de conexiones entre las neuronas se inicia cuando nos estamos desarrollando en el útero y continúa durante toda nuestra vida. Estas conexiones se configuran y reconfiguran sobre la base de la genética y de la experiencia.

Por lo tanto, no es de esperar que la sustitución de las neuronas espinosas medias sea capaz de reparar los efectos devastadores de la enfermedad de Huntington, porque es poco probable que las células sustitutas sean capaces de volver a formar las conexiones específicas con otras células en el cerebro.

Prueba de concepto en un cerebro de ratón

Interesado en probar esta idea de la sustitución de células, un equipo de la Universidad de Wisconsin liderado por Su-Chun Zhang inyectó células sustitutas en ratones cuyo cuerpo estriado había sido dañado. Se evidenció que las células trasplantadas son capaces de formar nuevas conexiones en el cerebro de un ratón adulto, y aún más importante, que estas conexiones pueden mejorar las alteraciones del movimiento del modelo de ratón.

Las células trasplantadas al cerebro de los ratones fueron generadas a partir de células madre embrionarias humanas. Las células madre embrionarias se obtienen de embriones en fase inicial desechados después de la fertilización in vitro (FIV). Estas células pueden convertirse en cualquier tipo de célula del cuerpo humano, incluyendo las neuronas y otras células cerebrales.

La ventaja de utilizar células embrionarias, en contraposición a la obtención de las neuronas de los tejidos fetales, es la capacidad de las células madre para regenerarse continuamente, creando una fuente de tejido más constante.

Sonic hedgehog: ¿el secreto de las neuronas espinosas?

Lo que hace que un tipo de célula sea diferente de otro es el conjunto de proteínas que producen, lo que permite que las células adquieran diferentes formas y funciones.

Por ejemplo, una neurona, que transmite los impulsos que nos permiten pensar y movernos, tiene un papel muy diferente al de las células que recubren los intestinos y absorben los nutrientes. Para convertir una célula madre en una neurona, unas proteínas llamadas **factores de transcripción** hacen que la célula madre vaya poco a poco siendo más especializada. Los factores de transcripción activan algunos genes y desactivan otros.

El equipo de Zhang trató las células madre de embriones humanos con un factor de transcripción llamado “Sonic Hedgehog” o un producto químico que imita sus efectos, y provocó que las células se transformaran en neuronas. Estas neuronas hechas por el hombre se parecían a las neuronas espinosas medianas maduras - las células específicas que se pierden al comienzo de la enfermedad de Huntington.

Sustitución de las neuronas en el cerebro de ratón

Hace algún tiempo, ante de conocer la base genética de la enfermedad de Huntington, los investigadores creaban modelos animales de la enfermedad administrando una neurotoxina llamada ácido quinolínico a los ratones.



Espinas por todas partes ... Un factor de transcripción llamado ‘Sonic Hedgehog’ hace que las células madre se transformen en neuronas espinosas medias

El tratamiento con ácido quinolínico no causa la EH, pero hace que las neuronas espinosas medias el cuerpo estriado se mueran, lo que también sucede en la EH.

Actualmente, los modelos de ratón son mucho más sofisticados - tiene la mutación del triplete CAG en el gen de la huntingtina del ratón o una copia extra del gen de la huntingtina mutada. Estos modelos de ratón genéticos tienen síntomas físicos y de comportamiento similares a la enfermedad real.

En un trabajo reciente, el grupo de Zhang utiliza ácido quinolínico para imitar la pérdida de células en la enfermedad de Huntington, y luego sustituye las células perdidas mediante la inyección de neuronas espinosas medias parecidas a las células que generaron a partir de células madre embrionarias humanas.

Descubrieron con satisfacción que las neuronas inyectadas no solo crecían dentro del cerebro de los ratones, Estaban contentos de descubrir que no sólo las neuronas recién formadas crecen en los cerebros de los ratones, sino que también eran capaces de realizar conexiones de forma correcta con los tejidos circundantes. Cuando se analizaron los movimientos de los ratones, mostraron una mejoría moderada de los síntomas.

Esperanzas y limitaciones

Este trabajo es esperanzador, ya que sugiere que las neuronas trasplantadas tienen una capacidad mayor de formar conexiones funcionales de lo que se había predicho. Esto significa que la terapia basada en células podría ser una posibilidad real en el futuro para la enfermedad de Huntington.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en este estudio se utiliza un modelo de ratón creado mediante ácido quinolínico en el que las otras neuronas, no afectadas, están sanas. Esto no ocurre en el cerebro afectado por la EH. La formación de conexiones adecuadas puede ser más difícil en los pacientes con EH.

Además, los ratones utilizados en este estudio recibieron un tratamiento de radiación para desactivar el sistema inmune, lo que significa que no existía rechazo de los tejidos trasplantados. Aunque normalmente el cerebro está protegido de nuestro sistema inmunológico, sigue existiendo riesgo de rechazo del tejido trasplantado tras la cirugía. Por lo que si este tratamiento se hubiera realizado con pacientes humanos, es probable que hubiéramos necesitado administrar medicamentos para suprimir el sistema inmunológico, lo que hubiera expuesto a los pacientes a la posibilidad de desarrollar infecciones graves.

Con la terapia basada en células, especialmente con el uso de tejidos generados a partir de células madre embrionarias, también existe el riesgo de crecimiento incontrolado de las células - lo que podría dar como resultado un cáncer. Hay dudas acerca de cómo hacer que las células trasplantadas dejen de crecer cuando ya hayan sustituido a las células muertas.

Es evidente que los tratamientos con células de sustitución tendrán que ser mejorados antes de poder llevar a cabo ensayos clínicos. Sin embargo, este nuevo trabajo sugiere que las nuevas neuronas podrían ser más flexibles de lo que antes se pensaba.

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

GLOSARIO

enfermedad de Parkinson enfermedad neurodegenerativa que, como la EH, implica problemas de coordinación motora

factor de transcripción un gen controlador de proteínas. En respuesta a señales internas o externas a la células, los factores de transcripción se unen al ADN y hace que algunos genes

sean más o menos activos, produciendo más o menos proteínas.

resonancia magnética técnica que utiliza campos magnéticos potentes para producir imágenes detalladas del cerebro en humanos y animales vivos.

células madre células que se pueden convertir en diferentes tipos de células

transcripción el primer paso para formar una proteína a partir de una receta guardada en un gen. La transcripción es hacer una copia de trabajo del gen desde el ARN, un mensajero químico similar al ADN.

dopamina Un compuesto químico (neurotransmisor) que está involucrado en el control del movimiento, el estado de ánimo y la motivación

neurona Células cerebrales que almacenan y transmiten información

© HDBuzz 2011-2018. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.

HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite hdbuzz.net

Generado el 14 de junio de 2018 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/080>

Algunas partes de esta página todavía no han sido traducidas. Se muestran a continuación en el idioma original. Estamos trabajando para traducirlo todo lo antes posible.