

La tercera dimensión: usar "minicerebros" para comprender los cambios en el desarrollo del cerebro en la EH

Los investigadores muestran que los CAGs muy expandidos en el gen de la EH pueden causar cambios tempranos en el desarrollo utilizando modelos cerebrales en 3D llamados organoides. ¿Qué encontraron?



Por [Dr Sarah Hernandez](#)

22 de marzo de 2020

Editado por [Dr Jeff Carroll](#)

Traducido por [Asunción Martínez](#)

Publicado originalmente el 6 de febrero de 2020

Una nueva publicación utilizó pequeños modelos de cerebro en 3D creados a partir de células humanas para mostrar que la mutación que causa la EH podría producir cambios tempranos en el desarrollo del cerebro. Sin embargo, está claro que los pacientes con EH pueden desarrollar, y lo hacen, células cerebrales completamente maduras que mantienen la función normal, en la mayoría de los casos, durante décadas. Así que pongamos estos hallazgos en contexto y profundicemos en lo que estos cambios en el desarrollo que se han descubierto usando células humanas en un plato podrían significar para los pacientes con EH.

Obtener células cerebrales humanas sin recolectar muestras de cerebro

Aunque la EH es exclusiva de los humanos, la mayoría de los organismos tienen una versión del gen que está mutada para causar EH - *huntingtina* o *Htt* para abreviar. Se puede usar una variedad de organismos para estudiar la EH y cada modelo puede informar diferentes aspectos de cómo funciona la enfermedad. Por ejemplo, si un científico quiere saber si un tratamiento experimental podría beneficiar a la EH, podría usar moscas de la fruta o incluso gusanos para obtener esas respuestas.



Todos tenemos aspectos únicos en el ADN. Mediante el uso de líneas celulares que son idénticas en todos los sentidos, excepto la expansión CAG en el gen HTT, los investigadores pueden estar seguros de que cualquier cambio que observen se deba a la EH.

Si bien las moscas y los gusanos son bastante diferentes a los humanos, tienen una vida útil muy corta (aproximadamente 14 días para las moscas de la fruta) para que los científicos puedan obtener sus respuestas rápidamente. Si quieren saber qué sucederá en un cerebro más complejo, los científicos a menudo eligen ratones. Pero para comprender los efectos que su trabajo tendrá en los humanos, los científicos deben probar sus ideas en humanos, o al menos en células humanas.

En 2006, dos científicos independientes demostraron que se puede revertir la línea de tiempo biológica de una célula de la piel, preparándola para convertirse en cualquier otro tipo de célula en el cuerpo. Más recientemente, incluso se han utilizado células sanguíneas. Estas células primigenias se denominan "células madre pluripotenciales inducidas", o iPSC.

Si los científicos están interesados en estudiar una enfermedad cerebral como la EH, pueden convertir esos iPSC en los tipos de células que les interesa, como las neuronas. Y aún mejor, si la piel o las células sanguíneas provienen de un paciente con EH, los científicos tienen todo lo que necesitan para estudiar las neuronas de ese paciente sin tener que tomar una muestra de cerebro. ¡No solo ciencia súper genial, sino también excelentes noticias para pacientes con EH, a quienes les gustaría aferrarse a sus cerebros!

Por lo general, las células crecen en la superficie plana de una placa de Petri, pero recientemente los investigadores han ideado una forma de convencer a los iPSC para que crezcan en bolas tridimensionales de células, que se parecen a un pequeño cerebro en una etapa temprana de desarrollo. Estas estructuras 3D se denominan **organoides cerebrales** y son similares a un pequeño modelo de cerebro.

El crecimiento de estas células en 3D permite a los investigadores estudiar la forma en que se organizan a medida que crece el organoide, dando cuenta de eventos muy tempranos en el desarrollo dentro del cerebro. Pero si bien estas pequeñas estructuras similares al cerebro parecen tener patrones de desarrollo tempranos similares a los del cerebro humano, no es una réplica funcional y no poseen la capacidad para la función cognitiva.

Eres un copo de nieve hermoso y único

«En un estudio reciente, estos organoides cerebrales se usaron para investigar el impacto que la mutación que causa la EH tiene en su desarrollo. Lo hicieron usando 4 líneas celulares diferentes que son idénticas en todos los sentidos, excepto una: el gen HTT. »

En un estudio reciente, estos organoides cerebrales se usaron para investigar el impacto que la mutación que causa la EH tiene en su desarrollo. Lo hicieron usando 4 líneas celulares diferentes que son idénticas en todos los sentidos, excepto una: el gen de la EH. Pero espera. ¿Cómo pueden 4 líneas celulares diferentes ser idénticas y diferentes?

Puedes pensar en las personas como copos de nieve: todos somos únicos a nuestra manera, no solo con diferencias físicas obvias, como diferentes colores de cabello o formas de ojos, sino también a nivel genético. Todos tienen una composición ligeramente única en el código de su ADN que los hace diferentes. Entonces, si bien 2 personas pueden tener el código genético necesario para las manos, una puede tener dedos muy largos y otra puede tener dedos cortos.

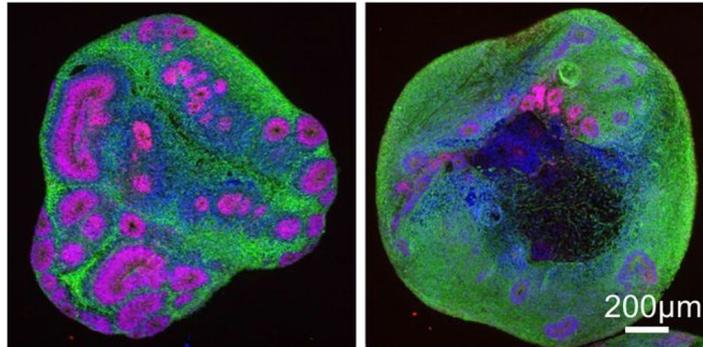
Si los investigadores toman células de 2 personas, una con EH y otra sin ella, sus células no solo contendrán las diferentes longitudes de CAG del gen HTT de esa persona, sino que también contendrán todas las otras diferencias genéticas que las hacen únicas. Sin embargo, esto puede confundir un poco los resultados porque los investigadores no sabrán si los cambios que miden se deben a diferencias en su gen de la EH o si se deben a otra alteración única en el ADN de esa persona.

Entonces, volviendo a esas células idénticamente diferentes, para evitar cualquier confusión en su estudio sobre si los resultados son de diferentes longitudes de CAG en el gen de la EH o algún otro código de ADN único que tiene una persona, los investigadores usaron una serie de líneas celulares que se originan en una sola célula que ha sido genéticamente alterada sólo dentro del gen HTT para que contenga repeticiones CAG de diferentes tamaños.

En este caso, el trozo de repetición CAG se incrementó de 30 (para representar a alguien sin riesgo de EH) a 45, 65 y 81 (que representa la EH de inicio en adultos, adolescentes y juveniles, respectivamente), mientras que todos los demás genes de estas células

permanecieron idénticas. Así que ahora los investigadores pueden estar seguros de que cualquier diferencia que observen entre estas líneas celulares se debe explícitamente a los cambios que indujeron en el gen de la EH. ¡Muy inteligente!

La EH juvenil de inicio temprano puede no ser un trastorno puramente degenerativo



Los recientes avances han permitido a los científicos desarrollar neuronas en 3D, modelando un “minicerebro”. En este estudio, se encontró que los minicerebros EH de inicio juvenil (derecha) tenían menos estructuras internas y más pequeñas, mostradas aquí en rosa, en comparación con los organoides que representan a alguien sin EH (izquierda).

Cuando se usaron las 4 líneas celulares para crear organoides, lo primero que notaron los investigadores fue que a pesar de que los organoides de las 4 líneas eran del mismo tamaño, los organoides EH desarrollaron estructuras internas más pequeñas que conducen a la formación de importantes células cerebrales llamadas neuronas, lo que sugiere que el desarrollo del cerebro está embotado. Sin embargo, esto solo se observó en los organoides que corresponden a adolescentes (CAG de 65) y EH de inicio juvenil (CAG de 81), mientras que los organoides que representan la EH de inicio en adultos (CAG de 45) fueron similares a los organoides que representan a alguien sin EH.

Entonces, ¿qué significa esto? Los autores interpretaron que sus hallazgos significan que la mutación que causa la EH, particularmente en casos de aparición juvenil, atrofia el desarrollo cerebral. Sin embargo, una idea alternativa es que la mutación que causa la EH puede retrasar el desarrollo.

Para probar esto, los autores examinaron los organoides más viejos: midieron la diferencia entre los organoides que tienen 30 y 81 CAG y descubrieron que todavía tenían estructuras internas más pequeñas, incluso en este momento posterior. Por lo tanto, parece que, al menos para los casos de EH de inicio juvenil, el desarrollo del cerebro en estos organoides no sólo se retrasa, sino que se detiene. Sin embargo, los organoides de inicio en adolescentes y adultos no se incluyeron en este experimento en concreto.

Otro hallazgo clave de este estudio sugiere que los organoides de inicio juvenil se convierten en neuronas más rápidamente que los organoides sin la mutación de la EH. Pero si usted se ha mantenido al tanto de la literatura sobre organoides EH, puede encontrar

esto un poco confuso porque un artículo que salió hace aproximadamente un año encontró exactamente lo contrario: que los organoides EH derivados de iPSC se convierten en neuronas más lentamente que los organoides sin EH.

Entonces, ¿esto significa que un estudio es correcto y el otro es incorrecto? No. Aunque los 2 estudios encontraron efectos opuestos en la velocidad del neurodesarrollo organoide de la EH, cada estudio se realizó de manera ligeramente diferente, utilizando diferentes líneas celulares y midiendo los efectos en diferentes momentos.

En lo que ambos estudios coinciden es que la mutación que causa la EH conduce a cambios tempranos en el desarrollo neurológico. Pero, solo porque los resultados sugieran cambios tempranos en el desarrollo no significa que estos cambios no puedan ser compensados. De hecho, los autores del estudio más reciente identificaron un fármaco con la capacidad de restaurar parcialmente las mediciones más bajas que observaron en los organoides EH de inicio juvenil.

«En lo que ambos estudios coinciden es que la mutación que causa la EH conduce a cambios tempranos en el desarrollo neurológico. Pero, sólo porque los resultados sugieran cambios tempranos en el desarrollo no significa que estos cambios no puedan compensarse. »

Pero, ¿qué pasa con los organoides que representan la EH de inicio en adolescentes y adultos? Si le preocupan los detalles, es posible que haya notado que la mayoría de los hallazgos de este estudio solo se centran en los organoides que representan la EH de inicio juvenil, que representan alrededor del 5-10% de la población de pacientes con EH. Esto significa que estos experimentos están evaluando una forma rara de una enfermedad ya rara. Sin embargo, los autores de este estudio son diligentes para interpretar sus hallazgos en el contexto de lo que representan sus datos, diciendo: "En general, estos hallazgos sugieren que la EH, al menos en sus formas juveniles de inicio temprano, puede no ser un trastorno puramente neurodegenerativo y que el neurodesarrollo anormal puede ser un componente de su fisiopatología".

Recién salido de la imprenta

Una cosa a tener en cuenta sobre este estudio es que actualmente está publicado en un repositorio llamado BioRxiv (pronunciado "bioarchivo"). BioRxiv es un recurso fenomenal porque publica datos antes de la impresión y está disponible para todos. Si bien esto pone a disposición datos a las masas más rápidamente, también significa que no se ha sometido al proceso científico de "revisión por pares", que es una evaluación imparcial del trabajo de otros científicos del área hacen y que no están conectados al proyecto.

La revisión por pares es crítica para mantener el rigor de los estudios científicos y proporciona a los autores del trabajo una perspectiva externa reflexiva de otros expertos en su campo. Debido a que este estudio aún no se ha sometido a una revisión por pares, los

revisores pueden solicitar trabajo adicional antes de la publicación para aclarar algunos de los resultados o incluso solicitar un examen más detallado de los organoides que representan la EH de inicio en adolescentes y adultos. Por lo tanto, puede ver este estudio como un libro inacabado en este momento: tendremos que volver a sintonizar después de su publicación final para obtener la historia completa.

¿Se normalizan estos cambios de desarrollo?

Si bien los organoides son muy geniales porque pueden informarnos sobre los cambios relacionados con la EH a nivel celular que ocurren al comienzo del desarrollo utilizando células humanas, realmente necesitamos datos de los pacientes para interpretar el efecto que cualquier cambio puede tener o no en un humano totalmente desarrollado.



Los organoides que representan la EH de inicio juvenil desarrollan neuronas más rápidamente y muestran un desarrollo atrofiado en comparación con los organoides que representan a alguien sin EH, con EH de inicio en adultos y adolescentes, lo que sugiere un desarrollo cerebral alterado específicamente en casos de la EH de inicio juvenil.

Otro estudio hizo exactamente eso y examinó los tamaños de las diferentes estructuras cerebrales de niños y adolescentes (de 6 a 18 años) con y sin la mutación de la EH de inicio en adultos mediante resonancia magnética. Estos son niños sin síntomas de EH, cuyos padres les permitieron participar en una investigación para comprender mejor los primeros cambios causados por la mutación de la EH.

Este estudio reportó un estriado más grande (una de las regiones cerebrales primarias afectadas por la mutación que causa la EH) en niños portadores de mutaciones de EH desde el principio, desde los 6 a los 11 años, mientras que los niños con gen negativo de EH tienen un estriado más grande más tarde, desde la edad 11 a 18. Por lo tanto, parece que los niños con genes positivos tienen un desarrollo neurológico más rápido, al menos en el cuerpo estriado, pero que los niños con genes negativos finalmente se ponen al día y

terminan teniendo un cuerpo estriado más grande a las edades examinadas en este estudio. Sin embargo, esta diferencia parece ser bastante modesta, con solo un swing de 1 ml, aproximadamente $\frac{1}{4}$ de un oso de goma para la perspectiva.

Estudios como estos que utilizan métodos no invasivos capaces de detectar cambios muy pequeños son exactamente lo que se necesita para evaluar la contribución que la EH tiene en el desarrollo del cerebro. Ayudarán a interpretar los hallazgos de estudios que representan un desarrollo muy temprano, como el estudio organoide en un plato, en el contexto de pacientes humanos.

En última instancia, la investigación que demuestra los cambios en el desarrollo del cerebro resultantes de la EH es nueva y, aunque es biológicamente interesante, los investigadores aún no saben lo que significa en el contexto de la enfermedad. Sin embargo, es importante recordar que los investigadores también están trabajando para descubrir mecanismos que puedan compensar los cambios en el desarrollo del cerebro que informan.

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

GLOSARIO

Resonancia magnética Técnica que utiliza campos magnéticos potentes para producir imágenes detalladas del cerebro humano y animal.

Repeticiones CAG El tramo de ADN, al principio del gen de la EH, que contiene una numerosa repetición de la secuencia CAG aparecerá en personas que desarrollarán EH.

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

EH juvenil La enfermedad de Huntington cuyos síntomas se manifiestan antes de los 20 años.

HTT Abreviación del gen que causa la enfermedad de Huntington. Al gen también se le llama EH e IT-15

© HDBuzz 2011-2025. 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 15 de mayo de 2025 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/278>