

Avances en terapia celular regenerativa de procesos neurodegenerativos

Una investigación de la ULE demuestra, por vez primera, que un gen es necesario para el mantenimiento (auto-renovación) de las células madre troncales neurales

Marta Herreros-Villanueva y María del Carmen Marín Vieira

LEÓN

Los organismos multicelulares han desarrollado a lo largo de la evolución distintos mecanismos que les permiten auto-renovar la inevitable pérdida celular causada por el desgaste continuo y los daños ocasionales sufridos a lo largo de su vida. De hecho, gran parte de las enfermedades que afectan al ser humano, se basan en la degeneración y muerte de los distintos tejidos que conforman nuestro cuerpo, ya sea de manera aguda (infartos) o crónica (degeneración envejecimiento).

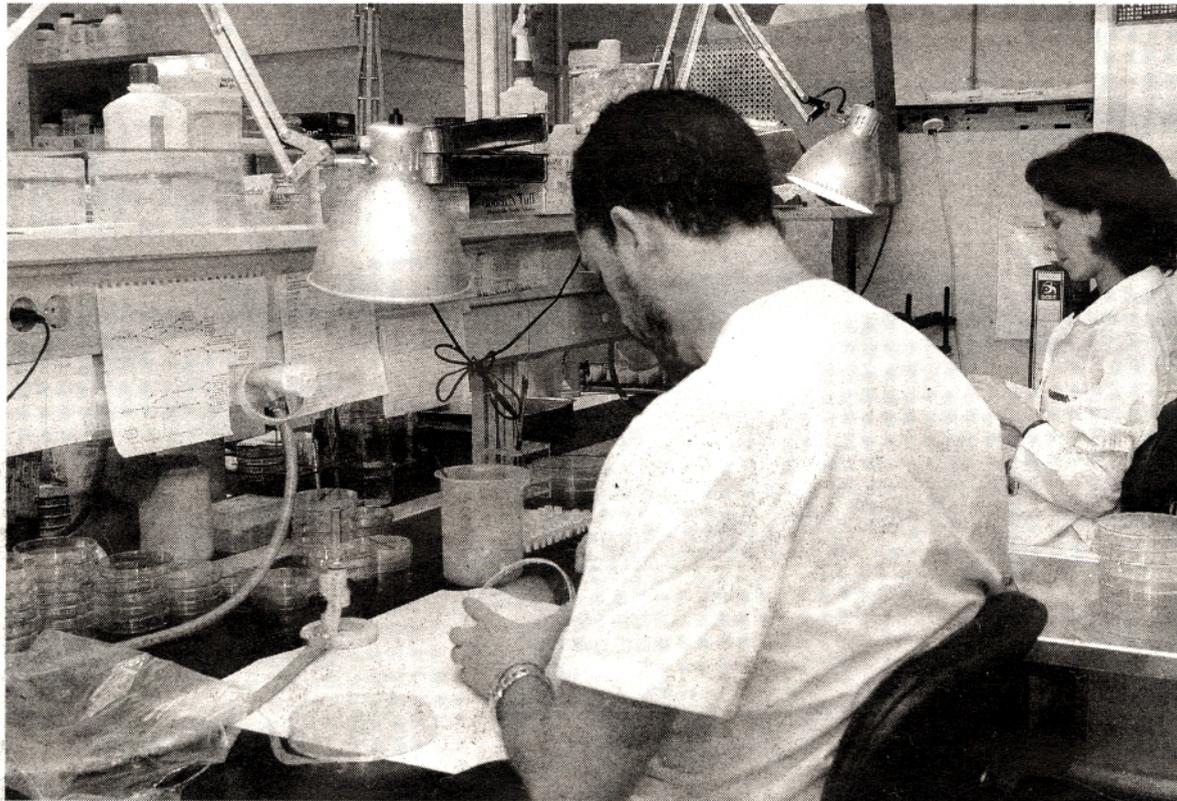
Las enfermedades neurodegenerativas, junto con las enfermedades circulatorias y el cáncer, son la causa más importante de muerte en la población de países desarrollados. Dentro de las enfermedades neurodegenerativas destacan la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. Este tipo de enfermedades se caracteriza por una disminución del número de células en determinadas poblaciones neuronales.

Esta pérdida neuronal se refleja en la aparición de disfuncionalidades, como alteraciones en los procesos de memoria, capacidad intelectual, lenguaje y en el control y coordinación del movimiento.

Los recientes avances en Biología Celular han permitido la obtención de células madre que por su capacidad de auto-renovación indefinida y multipotencialidad (capacidad de diferenciación) presentan un amplio potencial terapéutico. Estas células en condiciones apropiadas de cultivo celular son capaces de dar lugar a células diferenciadas funcionales (neuronas, oligodendrocitos y astrocitos). Con el cultivo de estas células se abren por tanto nuevos horizontes en la reparación de tejidos dañados mediante la aplicación de la terapia celular regenerativa en procesos neurodegenerativos.

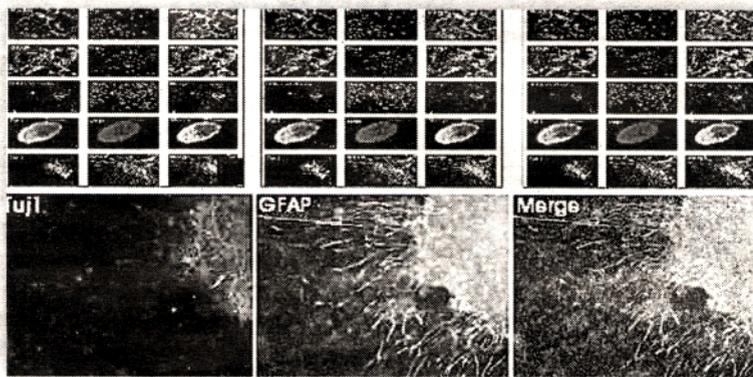
Génesis neuronal

Sin embargo, para que la utilización de terapias regenerativas se lleve a cabo de forma segura y efectiva es necesario ahondar en el conocimiento de los programas moleculares que controlan la gé-



GUSTAVO CUEVAS

Se desarrolló un método de obtención de neuronas a partir de células de teratocarcinoma humano



Cultivo de células madre neurales diferenciadas a neuronas

El gen p73 actúa como un regulador positivo de la auto-renovación de las células madre neurales embrionarias, siendo fundamental en la producción de neuronas y otras células nerviosas

nesis neuronal. Actualmente existe un importante problema en la disponibilidad de células neuronales en las que realizar estudios bioquímicos, génicos y de respuesta a fármacos. Es por tanto necesario desarrollar y caracterizar modelos de cultivo *in vitro* de diferenciación neuronal que puedan servir para este propósito.

Para estudiar la diferenciación neuronal, es necesario el empleo de modelos celulares que simulen los acontecimientos que ocurren *in vivo*.

En esta investigación, que dio lugar a la correspondiente tesis doctoral, se ha trabajado con un modelo celular humano, por su relevancia y posible aplicación te-

rapéutica directa, así como con un modelo murino, que nos permite el estudio de células troncales neurales tanto de tejido embrionario como de individuo adulto.

Para establecer el modelo celular humano desarrollamos un método de obtención de neuronas a partir de células de teratocarcinoma humano (NTera2). Nuestro método, alternativo a los descritos con anterioridad, incluye un soporte sintético de manera que las células NTera2 son capaces de diferenciarse a verdaderas neuronas bajo tratamiento con ácido retinóico.

La gran cantidad y calidad de las neuronas obtenidas permite realizar estudios bioquímicos y moleculares en este sistema.

Este modelo neuronal se utilizó para el estudio de diversas rutas de señalización esenciales en la neurogénesis, demostrándose que la vía de señalización de las MAP-kinasas (ERK) es necesaria para la obtención de neuronas tras el tratamiento con ácido retinoico.

Cultivo «in vitro»

El gran interés suscitado hacia el estudio de la neurogénesis en adultos ha estimulado el desarrollo de nuevas metodologías que faci-

ten la identificación y caracterización de células troncales neurales («neural stem cells», NSC). Esto requiere el desarrollo de técnicas que permitan el aislamiento y cultivo de células multipotenciales neurales o NSC. La segunda parte de este trabajo doctoral se centró en la puesta a punto, y estudio, de un método para el aislamiento y cultivo de células madre neurales *in vitro* a partir de tejido de cerebro embrionario, denominado de neuroesferas.

Además de su cultivo *in vitro*, las neuroesferas pueden ser manipuladas genéticamente manteniendo su capacidad de dar lugar a neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Así mismo, es posible analizar las consecuencias de diversas alteraciones génicas mediante el cultivo de neuroesferas a partir de ratones genéticamente modificados. Este tipo de cultivo nos permite estudiar la función de determinados genes en la biología de las células madre neurales.

En nuestro trabajo analizamos la función del gen p73, un gen supresor tumoral, en la auto-renovación y multipotencialidad de células madre neurales. Para ello, cultivamos neuroesferas a partir de bulbo olfatorio de embriones de ratón carentes del gen p73.

Estos ratones presentan múltiples alteraciones neurológicas, subrayando la relevancia del gen p73 en el desarrollo del sistema nervioso central.

Aunque la importancia de este gen en el proceso de diferenciación neuronal ha sido demostrado por múltiples grupos de investigación, incluido el nuestro, se desconoce si desempeña alguna función en el mantenimiento y la diferenciación de las células troncales neurales.

En su conjunto, nuestros datos demuestran, por vez primera, que este gen es necesario para el mantenimiento (auto-renovación) de las células madre troncales neurales.

Demostramos que p73 actúa como un regulador positivo de la auto-renovación de las células madre neurales embrionarias, siendo de vital importancia en la producción de neuronas y otras células nerviosas.

El estudio de los genes que regulan la autorenovación de las células troncales neurales y su proliferación es de vital importancia, no solo porque se consideran como una fuente celular para la reparación del sistema nervioso central, sino porque se ha demostrado la relación entre las alteraciones genéticas de las células troncales neurales del nicho neurogénico y el establecimiento de tumores (glioblastoma).