

Transforman por primera vez astrocitos en neuronas específicas para reparar circuitos visuales

- Este trabajo con roedores que publica Science Advances se ha llevado a cabo en el laboratorio de la doctora Guillermina López-Bendito, del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC.
- Un gen maestro denominado Neurogenina2, capaz de reprogramar a los astrocitos y convertirlos en neuronas, abre la puerta a recuperar los circuitos sensoriales de la vista o el oído dañados en etapas tempranas de la vida.

7 de abril de 2021. Una investigación llevada a cabo en el Instituto de Neurociencias UMH-CSIC en Alicante, liderada por la Dra. Guillermina López-Bendito, demuestra por primera vez que es posible obtener neuronas específicas de una región cerebral determinada a partir de astrocitos, un tipo de células del sistema nervioso que llevan a cabo funciones muy importantes para el funcionamiento del cerebro.

Estos astrocitos han sido reprogramados mediante un factor proneural utilizando un virus para hacerle llegar a su destino en el cerebro de ratones. Además, con esta investigación han descubierto que los astrocitos expresan genes propios de sus neuronas “hermanas” (procedentes de una célula progenitora común), en cada región cerebral concreta, lo que ha hecho posible su reprogramación en un tipo de neurona sensorial específica.

“Hemos descubierto que genes clásicos de las neuronas también son expresados por los astrocitos, aunque en un nivel menor. Y que hay un código propio de cada región cerebral que comparten los astrocitos y las neuronas, y probablemente también otras células nerviosas. Esto es importante porque abre la posibilidad a recuperar en el futuro circuitos neuronales perdidos en ciegos o sordos congénitos”, explica la Dra. López-Bendito, que es directora de la Unidad de Neurobiología del Desarrollo del Instituto.

Este proyecto denominado “Reprogramación de células talámicas para el restablecimiento de circuitos sensoriales”, ha sido financiado por la Generalitat Valenciana con 400.000 euros y es la semilla para un nuevo proyecto impulsado por la

Fundación La Caixa con 499.000 euros, a través de la Convocatoria CaixaResearch de Investigación en Salud.

RESTAURAR LOS SENTIDOS PERDIDOS

Gracias al tálamo, una estructura cerebral que actúa como un simulador del mundo exterior, antes del nacimiento el cerebro ya empieza la “puesta a punto” de sentidos como el tacto y la vista, como demostró el laboratorio de la doctora López-Bendito en trabajos anteriores.

Las dos estructuras cerebrales implicadas en este proceso son el tálamo, que recibe la información del exterior, y la corteza cerebral, que la procesa. Cuando hay una pérdida en la captación de los estímulos sensoriales, parte de las neuronas y los circuitos de estas dos regiones del cerebro se pierden o se reducen considerablemente.

Los astrocitos, un tipo de células nerviosas con forma de estrella, podrían ser cruciales para restaurar esos circuitos perdidos. Hasta hace poco se consideraba a estas células gliales “actrices secundarias” en el cerebro y la médula espinal. Consideradas tradicionalmente como proveedoras de alimento y soporte estructural a las neuronas, el papel de los astrocitos va más allá, y participan también en tareas que antes se consideraban exclusivas de las neuronas, como el procesamiento, la transferencia y el almacenamiento de información.

En esta línea, el descubrimiento del laboratorio de la Dra López-Bendito añade otra prueba del importante papel de los astrocitos, capaces de transformarse en neuronas al ser inducidos, con el potencial regenerativo que esto supone. Otro hallazgo de este trabajo es que las células que se generan en una zona concreta del cerebro, ya sean neuronas u otros tipos de células nerviosas, comparten una firma molecular. Es precisamente la expresión génica específica de cada región compartida con las neuronas, la que confiere a los astrocitos la capacidad de convertirse en neuronas de un tipo concreto en determinadas condiciones.

CÉLULAS HERMANAS

La hipótesis de partida del grupo de Guillermina López-Bendito fue que, dado que las neuronas y los astrocitos se generan a partir de las mismas zonas germinales, podrían compartir firmas moleculares comunes que reflejen su origen y actúen potencialmente para coordinar las características de desarrollo específicas de la región a la que pertenecen.

Así han descubierto que los astrocitos del tálamo y de la corteza cerebral presentan firmas transcripcionales y epigenéticas específicas de la región a la que pertenecen. Esas firmas las comparten con las neuronas generadas dentro de la misma región, pero no con las de otras regiones. Y esas firmas compartidas entre ambos tipos de células proporcionan un grado notable de especificación regional para la reprogramación de

astrocitos en neuronas inducida por un factor proneural, o gen maestro, denominado “Neurogenina 2”. Para introducir este gen maestro, el laboratorio de la Dra. López-Bendito ha inyectado en el tálamo postnatal de los ratones un virus que infecta solo a los astrocitos y logra reprogramarlos para que se conviertan en neuronas.

En otras palabras, como los astrocitos y las neuronas comparten progenitor y la expresión de genes específicos de una región, es esa firma molecular la que dirige la reprogramación inducida por factores de transcripción para que los astrocitos adquieran una identidad similar a la de sus neuronas hermanas.

Además han visto que al manipular ese código genético específico de cada región se redirige la reprogramación de los astrocitos hacia neuronas de identidad regional diferente, pero predecible, en función de la manipulación efectuada.

REPARACIÓN ESPONTÁNEA

“Ahora estamos intentando averiguar si, de forma espontánea, los astrocitos pueden convertirse en neuronas en situaciones concretas. Por ejemplo, cuando provocamos un aumento de astrocitos reactivos”, explica la Dra. López-Bendito. Los astrocitos reactivos se encargan de proteger a las neuronas cuando se produce un daño, aunque en ocasiones su actuación también puede perjudicarlas si su reacción es muy potente.

El aumento del número de astrocitos reactivos, o astrogliosis, favorece que estas células se vuelvan más maleables o más “dóciles”. “En esas circunstancias pensamos que tal vez, sin necesidad de introducir un gen maestro que guíe la reprogramación, podríamos observar de forma espontánea esa capacidad de los astrocitos para convertirse en neuronas”, señala López-Bendito.

“Con este trabajo se demuestra que el proceso de reprogramación de astrocitos a neuronas es factible. Y lo hemos conseguido en estudios tanto in vitro como in vivo en ratones control. Ahora nuestro reto inmediato y proyecto presente es hacerlo posible en modelos de ratón con ceguera congénita. En estos animales utilizaremos esta misma técnica para reprogramar astrocitos sensoriales y que se conviertan en neuronas visuales que suplan a las que se habían perdido”, concluye la Dra López-Bendito.

Herrero-Navarro et al., Sci. Adv. 2021; 7, eabe8978 7 April 2021; Astrocytes and neurons share region-specific transcriptional signatures that confer regional identity to neuronal reprogramming.