

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Migración neuronal y enfermedades del desarrollo del sistema nervioso

Óscar Marín
Instituto de Neurociencias CSIC & Universidad Miguel Hernández

Biografía Resumen

Óscar Marín se licenció en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid en 1993. En esta misma universidad realizó sus estudios de doctorado, que culminaron en la defensa de su Tesis Doctoral en el año 1997 (Premio Extraordinario y Mención Europea). Con posterioridad, trabajó como investigador postdoctoral en el laboratorio de la Dra. Ángela Nieto, en el Instituto Cajal de Madrid, hasta su marcha a la Universidad de California a finales de 1998. Durante su estancia en Estados Unidos trabajó junto con dos de los principales líderes mundiales en el campo de la Neurobiología del Desarrollo, John L.R. Rubenstein y Marc Tessier-Lavigne. El Dr. Marín volvió a España en 2003, después de obtener una plaza de Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). En la actualidad, es Profesor de de Investigación de este mismo organismo en el Instituto de Neurociencias de Alicante. Las investigaciones del Dr. Marín tiene importantes implicaciones en el campo de la Biomedicina, por cuanto su laboratorio está interesado en elucidar los mecanismos celulares y moleculares que controlan el desarrollo de la corteza cerebral en condiciones normales y patológicas, tal y como ocurre en la esquizofrenia y el autismo.

Las neuronas de nuestro cerebro encajan como las piezas de un gigantesco puzzle. Durante el desarrollo, cada una de esas piezas debe colocarse en la posición adecuada, desde la que establecerá conexiones con otras piezas del puzzle. El proceso que permite que las neuronas recién nacidas alcancen su posición definitiva en el cerebro se denomina migración neuronal, y su alteración se traduce en la formación de un cerebro en la que las piezas son incapaces de conectarse adecuadamente, dando lugar a importantes trastornos neurológicos.

<http://www.sebbm.es/>
HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

La mayor parte de las neuronas nacen en lugares distintos a los que finalmente ocupan en el cerebro adulto. Por esta razón, mientras el cerebro crece durante el desarrollo embrionario, las neuronas recién nacidas viajan a través del mismo para alcanzar su posición final. Durante este proceso, que se denomina migración neuronal, las neuronas responden a diferentes tipos de señales que actúan como semáforos dirigiendo el tráfico de forma controlada. Estas señales proceden en su mayoría de otras neuronas que ya han alcanzado su posición definitiva, lo que ilustra la exquisita precisión que requiere este proceso para completarse de forma adecuada.

Las alteraciones en la migración neuronal pueden producir importantes malformaciones en el cerebro, y en humanos están relacionadas con el retraso mental y la epilepsia en los casos más graves. Se piensa también que defectos más sutiles de la migración neuronal pueden producir cambios importantes en la organización del cerebro. En estos últimos casos el aspecto general del cerebro puede ser relativamente normal, pero sus conexiones están profundamente alteradas debido a que algunas neuronas nunca alcanzaron la posición adecuada durante el desarrollo.

Durante los últimos años los científicos se han concentrado en entender el proceso de la migración neuronal durante el desarrollo de la corteza cerebral, por ser esta región del cerebro la responsable de la mayor parte de las funciones que nos distinguen como seres humanos, como la capacidad de planificar nuestras acciones, aprender o memorizar. La corteza cerebral está organizada en láminas que contienen neuronas nacidas más o menos a la vez. Cada una de estas láminas vendría a ser como una de las capas de relleno de una tarta, que uno espera siempre encontrar en el mismo orden. Tal y como ocurre en la tarta, cada nueva oleada de neuronas se deposita encima de la anterior, con la salvedad de que en el caso de la corteza cerebral las nuevas neuronas siempre nacen en el interior del tubo neural – la parte inferior de la tarta. Es decir, cada nueva cohorte de neuronas debe atravesar a las neuronas nacidas anteriormente para colocarse en su posición definitiva.

Se han identificado muchas mutaciones genéticas que producen alteraciones en proteínas que son importantes en el proceso de la migración neuronal. Algunas de estas proteínas controlan de forma directa el movimiento de las neuronas, por lo que su mutación provoca alteraciones graves en el desarrollo de la corteza. Este es el caso, por ejemplo, de dos genes denominados LIS1 y DCX. Cuando las proteínas que codifican

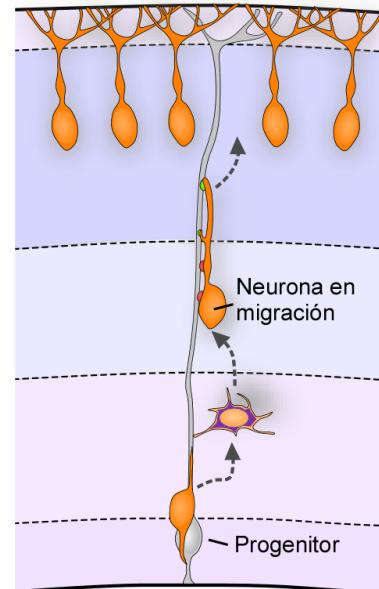
estos genes no funcionan correctamente, las neuronas tienen muchos problemas para desplazarse a la velocidad normal, lo que se traduce en un trastorno del desarrollo de la corteza cerebral denominado lisencefalia o cerebro liso. En el caso de DCX los defectos son diferentes entre hombres y mujeres, ya que se trata de un gen situado en el cromosoma X. En las mujeres, las mutaciones en DCX producen un síndrome en el que muchas neuronas de la corteza son capaces de migrar correctamente, mientras que algunas otras quedan atrapadas cerca de su origen formando una capa extra (síndrome de "corteza doble"). A pesar de ser un trastorno menos severo que la lisencefalia, esta capa adicional de neuronas genera conexiones anómalas que producen una epilepsia intratable en un número muy elevado de los pacientes.

Hasta ahora se pensaba que este tipo de trastornos del desarrollo del cerebro no tenían cura. En el caso del síndrome de "corteza doble", la epilepsia que produce es resistente a los tratamientos farmacológicos en la mayor parte de los casos, y la eliminación quirúrgica de las neuronas ectópicas tiene muy mala prognosis puesto que es una intervención muy complicada. Sin embargo, se ha demostrado recientemente en un modelo animal de la enfermedad que si se reactiva la migración de las neuronas que forman la capa anómala (por ejemplo, expresando en estas células una copia normal del gen DCX), éstas comienzan a desplazarse hasta ocupar la posición que originalmente estaban destinadas a cubrir, lo que permite evitar un gran número de los trastornos funcionales asociados con este defecto de la migración. Por lo tanto, aunque todavía es pronto para saber si este tipo de terapia podría funcionar en humanos, estos experimentos demuestran que las neuronas retienen una gran plasticidad y que son capaces de encontrar su posición correcta incluso mucho después de que el proceso normal de desarrollo haya terminado.

Cada vez existen más evidencias que sugieren que otros trastornos del desarrollo del cerebro, como el autismo, pueden estar relacionados con defectos en la migración de ciertas poblaciones de neuronas. Por ejemplo, se ha descubierto recientemente que mutaciones en un gen denominado CASPR2 o CNTNAP2 aumentan el riesgo familiar de sufrir autismo y epilepsia. Aunque se desconoce con exactitud cuál es la función de este gen en el desarrollo del cerebro humano, el análisis del cerebro de biopsias de pacientes con mutaciones en este gen sugiere la existencia de un defecto en la migración neuronal. Además, la expresión de este gen en humanos está principalmente restringida al lóbulo temporal, una de las regiones cerebrales más afectadas en pacientes que sufren de epilepsia y autismo.

Los resultados de estas investigaciones sugieren que defectos en la migración neuronal pueden provocar trastornos neurológicos generalizados, cuando el número de neuronas afectadas es muy grande, o síndromes más restringidos, cuando sólo una región cortical está afectada.

Además, las manipulaciones experimentales en modelos animales sugieren que en un futuro quizás podamos hacer reversibles estos trastornos tempranos del desarrollo cerebral, lo cual abre una puerta a la esperanza para las generaciones futuras.



Migración neuronal en el desarrollo de la corteza cerebral. La migración de las neuronas generadas a partir de los progenitores neuronales requiere un complejo entramado de proteínas que regulan el movimiento de las neuronas, su dirección, y el lugar en el que deben detenerse al alcanzar su posición definitiva.

Referencias

1. Abrahams BS, Geschwind DH (2008) Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 9:341-355.
2. Ayala R, Shu T, Tsai LH (2007) Trekking across the brain: the journey of neuronal migration. *Cell* 128:29-43.
3. Feng Y, Walsh CA (2001) Protein-protein interactions, cytoskeletal regulation and neuronal migration. *Nat Rev Neurosci* 2:408-416.
4. Francis F, Meyer G, Fallet-Bianco C, Moreno S, Kappeler C, Socorro AC, Tuy FP, Beldjord C, Chelly J (2006) Human disorders of cortical development: from past to present. *Eur J Neurosci* 23:877-893.
5. Manent JB, Wang Y, Chang Y, Paramasivam M, LoTurco JJ (2009) Dcx reexpression reduces subcortical band heterotopia and seizure threshold in an animal model of neuronal migration disorder. *Nat Med* 15:84-90.