

Investigadores logran cultivar neuronas maduras en el laboratorio para estudiar enfermedades neurodegenerativas

- Se trata de la primera vez que se consiguen neuronas maduras con las que se podrán estudiar enfermedades de aparición tardía.
- Este hallazgo representa un gran avance en el campo de la neurociencia y abre las puertas para nuevas investigaciones y terapias. Con la capacidad de cultivar neuronas maduras en el laboratorio, se espera poder estudiar mejor estas enfermedades y desarrollar tratamientos más efectivos.
- En un futuro, estas neuronas podrían llegar a trasplantarse a pacientes con lesiones medulares o enfermedades neurodegenerativas para reemplazar las neuronas dañadas o muertas.

Investigadores del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), de la Universidad de Barcelona (UB), del CIC biomaGUNE y de la Universidad Northwestern han logrado crear las primeras neuronas altamente maduras a partir de células madre pluripotentes inducidas humanas (iPSCs) usando un material sintético, lo que abre nuevas oportunidades para la investigación médica y posibles terapias para enfermedades neurodegenerativas y lesiones traumáticas.

“Se trata de la primera vez que se logra madurar neuronas derivadas de iPSC humanas con una matriz sintética. Esta plataforma permitirá a los laboratorios disponer de neuronas maduras humanas para estudiar múltiples enfermedades neurológicas y desarrollar nuevas terapias”, comenta Zaida Álvarez, investigadora Ramón y Cajal en el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC) y co-primer autora del estudio.

Hasta ahora, se había logrado generar neuronas a partir de células madre pluripotentes inducidas, pero estas neuronas presentaban un grado de madurez funcional insuficiente, similar al de neuronas en etapas tempranas de desarrollo. Esto limitaba su capacidad para investigar enfermedades neurodegenerativas, ya que son las neuronas adultas las que degeneran. La maduración ineficiente de las neuronas diferenciadas a partir de iPSC, se debía en parte a la falta de señales que se encuentran en el entorno de las neuronas, la matriz extracelular.

La matriz extracelular es esencial para el desarrollo de células en el laboratorio, ya que proporciona soporte estructural, regula la señalización y diferenciación celular, mantiene su integridad y proporciona un ambiente adecuado para el crecimiento celular.

Para recrear la matriz extracelular y lograr una maduración y funcionalidad similar a las neuronas del sistema nervioso en condiciones fisiológicas, los investigadores utilizaron "moléculas bailarinas", una técnica revolucionaria presentada el año pasado por la Dra. Zaida Álvarez del IBEC, el Dr. Ivan Sasselli del CIC biomaGUNE y el profesor Samuel I. Stupp de la Universidad de Northwestern.

El primer paso fue diferenciar las iPSCs humanas en neuronas motoras y corticales para posteriormente colocarlas en nanofibras compuestas por "moléculas bailarinas", donde los investigadores observaron que la capacidad de señalización y de ramificación de las neuronas había mejorado, lo que permitía que se generaran mejores contactos sinápticos entre sí.

Los investigadores creen que, al avanzar la edad de las neuronas en cultivos celulares, se podrán mejorar los experimentos para comprender mejor las enfermedades de aparición tardía. *"Contar con neuronas maduras en el laboratorio es esencial para avanzar en la comprensión de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson o la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), y en el desarrollo de terapias eficaces y seguras"*, comenta Alberto Ortega, investigador Ramón y Cajal de la Universidad de Barcelona (UB), y co-primer autor del estudio.

Habilidades sincronizadas de "baile"

Para desarrollar las neuronas maduras, los investigadores utilizaron nanofibras compuestas por "moléculas bailarinas", un material que Zaida Álvarez e Ivan Sasselli desarrollaron en el laboratorio de Stupp como un tratamiento potencial para lesiones agudas de la médula espinal. En investigaciones anteriores publicadas en la revista *Science*, Zaida Álvarez e Ivan Sasselli descubrieron cómo cambiar el movimiento de las moléculas para que puedan encontrar y conectarse de manera más eficiente a los receptores celulares que están en constante movimiento.

En el nuevo estudio, Zaida Álvarez, Alberto Ortega e Ivan Sasselli encontraron que las nanofibras con mayor movimiento molecular dieron lugar a mejoras en los cultivos de neuronas humanas. En otras palabras, las neuronas cultivadas en estos materiales sintéticos más dinámicos mostraron una mayor madurez, con menos agregación y con una señalización más intensa.

"Este estudio demuestra la importancia de controlar el movimiento de las moléculas del material para optimizar su interacción con las células", comenta Ivan Sasselli, antes en el CIC biomaGUNE pero actualmente investigador Ramon y Cajal del CSIC en el Centro de Física de Materiales de San Sebastián. *"Creemos que esto funciona porque los receptores se mueven muy rápido en la membrana celular y las moléculas de señalización de nuestros andamios también se mueven muy rápido"*, explica Stupp, director del Instituto Simpson Querrey de BioNanotecnología (SQI) y profesor distinguido Severo Ochoa en el IBEC.

Como parte de la investigación, se tomaron células de piel de un paciente con ELA y las convirtieron en neuronas motoras específicas del paciente, el tipo celular afectado

en esta enfermedad neurodegenerativa. Estas neuronas se cultivaron durante dos meses en los materiales sintéticos para desarrollar características propias de la enfermedad de la ELA. *“Esto no solo ha proporcionado una nueva ventana para estudiar la ELA, sino que este sistema también se podrá utilizar para estudiar y probar posibles terapias en otras enfermedades neurológicas”* comenta Evangelos Kiskinis, profesor de neurología y neurociencia en la Escuela de Medicina Feinberg de la Universidad Northwestern e investigador Robertson de la New York Stem Cell Foundation.

Esperanzas de tratamiento futuro para lesiones de la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas

Más adelante, estas neuronas altamente funcionales, gracias al material sintético, podrían trasplantarse en pacientes con pérdida de neuronas, por lesión o enfermedad, lo que podría restaurar la cognición o las sensaciones perdidas. Y, debido a que las células iniciales podrían provenir del mismo paciente, las neuronas derivadas y trasplantadas no generarían rechazo.

En el estudio, también ha participado Kohei Sato investigador en la escuela de ciencias de la vida y tecnología en el Instituto Tecnológico de Tokio y Elisabeth Engel, investigadora principal del grupo de biomateriales para terapias regenerativas del Instituto para la Bioingeniería de Cataluña (IBEC).

El estudio, “Los andamios de matriz extracelular artificial de moléculas móviles mejoran la maduración de las neuronas derivadas de células madre humanas”, ha recibido financiación de las siguientes entidades: Ministerio de Ciencia, Gobierno de España, beca Mike Lane de Castellars de Vila de Gracia 2021, AFM-Telethon Trampoline, Beatriu de Pinos 2019, beca Ramon y Cajal, beca Gipuzkoa Fellow, Centro de Nanomedicina Regenerativa del Instituto Simpson Querrey de BioNanotecnología, Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), Instituto Nacional del Envejecimiento de los NIH, Instituto Nacional de Ciencias Biomédicas de los NIH Imaging and Bioengineers, NIH National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, Les Turner ALS Foundation, New York Stem Cell Foundation, Departamento de Energía de EE. UU. y la Fundación de Investigación de Veteranos Americanos Paralizados.