

# Tendencias

"Inyectamos el virus con el gen una vez y en dos semanas tuvimos respuestas motoras positivas".

"La movilidad perdida con la quimioterapia y esclerosis lateral amiotrófica también se podría recuperar con esta terapia génica".

Dr. Claudio Hetz, U. de Chile.

## Científicos chilenos crean terapia con genes para reparar daño a médula espinal

R Expertos de la U. de Chile devolvieron movilidad a ratones con parálisis usando terapia génica desarrollada en el país.

R Trabajo fue premiado en EE.UU. logró que las neuronas motoras afectadas por la lesión volvieran a conectarse.

y R Próximo paso: probar esta técnica en pacientes que pierden movilidad por quimioterapia o esclerosis lateral amiotrófica.

Cecilia Yáñez

Accidentes automovilísticos, traumas deportivos y lesiones de columna por arma blanca o de fuego son las principales causas de daño a la médula espinal. Un problema que afecta, sobre todo, a personas jóvenes, que significa la pérdida completa o parcial de la movilidad del cuerpo y que hasta ahora no tiene cura.

Recientes estudios, sin embargo, han mostrado que la ciencia está cada vez más cerca de encontrar una solución definitiva a este mal. Uno de ellos es chileno.

Se trata de una investigación realizada por científicos del Centro de Estudios Moleculares de la Célula (CEMC) de la U. de Chile, quienes desarrollaron una terapia para reparar el daño en la médula espinal usando genes que fueron capaces de restablecer la función entre las neuronas motoras: las principales afectadas en este tipo de lesiones y cuyo daño es lo que provoca finalmente la inmovilidad, ya que se "corta" la conexión "eléctrica" entre el cuerpo y el cerebro.

En experimentos en ratones lograron que éstos volvieran a moverse.

Su avance se suma a otros dos trabajos realizados en EE.UU. que también han logrado -con un gel con aminoácidos y terapia con células madre- que roedores vuelvan a caminar. El último de ellos, realizado por la U. de California, en Irvine, inició este año la prueba de la terapia en humanos. El de los chilenos, en tanto, fue seleccionado por la North American Spine Society (Nass), de EE.UU., como uno de los proyectos más destacados del año en el área, lo que le significó fondos para profundizar su investigación en Chile. Es la primera vez que un estudio sudamericano obtiene este premio.

Estrés celular

Claudio Hetz, director de la investigación, explica que cuando se dañan las neuronas del sistema nervioso central (motoras) éstas no se

pueden reparar. "Existen terapias paliativas, rehabilitación para reforzar la movilidad con la que quedó el paciente, pero no existe un medicamento que pueda devolver el movimiento", dice.

Por eso, su trabajo se enfocó en estudiar los cambios físicos y químicos que ocurren a nivel molecular en la zona en que se produce la lesión. "En la literatura había antecedentes que indicaban que cuando se produce un daño en la médula espinal se genera una respuesta de estrés en el tejido local, con inflamación y cambios en las proteínas de las neuronas. Pero no sabíamos si eso era perjudicial para el organismo o si se creaba para intentar remediar el daño", indica.

Para ello, Hetz, Vicente Valenzuela, magister en Cs. Biológicas de la U. de Chile, y Felipe Court, del Departamento de Fisiología de la U. Católica, provocaron un daño parcial en la médula espinal de un grupo de ratones y comprobaron que los cambios moleculares que se producían en la región afectada provocaban un desequilibrio en las proteínas de las neuronas motoras, lo que hacía que éstas perdieran sus funciones. Un sistema de defensa del cuerpo ante la lesión que, sin embargo, terminaba agravándola, ya que dicho desequilibrio sólo daña más la ya deteriorada comunicación entre el cerebro y el cuerpo.

Paralelamente, descubrieron que hay ciertas proteínas que hacen que algunos genes puedan ayudar a disminuir el daño en una célula que está sometida a estrés por una lesión. Con ambos hallazgos en mano, idearon la terapia génica y la probaron en animales.

Vuelve la movilidad Hetz cuenta que nuevamente tomaron a un grupo de roedores a los que les provocaron una lesión parcial que les impedía mover una de sus patas traseras. Luego, les inyectaron en la zona de la lesión un virus modificado con técnicas de ingeniería genética, que en su interior portaba un gen terapéutico. El virus que utilizan está presente en el am-



RR Vicente Valenzuela y Claudio Hetz son parte del equipo que creó la terapia génica. FOTO: ANDRES PEREZ

biente, no es patógeno y se usa sólo para transportar al gen. Una especie de vehículo en el que va la información genética necesaria para que las neuronas motoras afectadas logren no reaccionar en forma negativa al estrés celular que provoca la lesión y así sobrevivan al desequilibrio de las proteínas. "Se inyectó una sola vez y a las dos semanas tuvimos una respuesta positiva. En ese tiempo, la información del gen se propagó entre las otras neuronas y vimos una recuperación parcial en los individuos. La posición de la extremidad se recuperó, la

arrastraron menos y lograron moverla, lo que constituye un hallazgo con aplicaciones muy importantes", dice Hetz.

El siguiente paso es estudiar otro tipo de daño a nivel del cableado de los nervios periféricos que también afectan el movimiento, pero no por una lesión traumática, sino por enfermedades o tratamientos, como las provocadas por quimioterapia o la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). "Nuestra idea es probar terapias génicas en todos estos casos y luego empezar las pruebas en humanos", dice. b

### GENES PARA RECUPERAR MOVILIDAD

Para que los músculos se muevan en forma voluntaria, la señal que emite el cerebro viaja por toda la médula espinal. Para ello, cada neurona motora posee un largo cable (axón), encargado de llevar información o impulso eléctrico desde el cerebro a los músculos y nervios.

En los seres humanos

Los axones de las neuronas motoras presentes en la médula espinal miden hasta un metro de longitud (desde el cerebro hasta el cóccix).

Una lesión a la médula corta la comunicación entre el cerebro y el resto de las neuronas motoras, afectando la movilidad del cuerpo.

La zona lesionada reacciona con inflamación y cambios a nivel de proteínas que terminan por destruir la cubierta protectora (mielina) del axón. Esto también afecta la transmisión del impulso eléctrico con la información del movimiento.

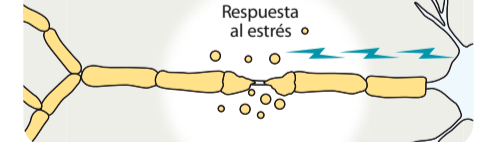


El experimento

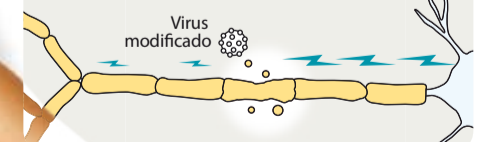
1 En ratas de laboratorio se simuló una lesión en la médula espinal, que causó inmovilidad en una de sus piernas.



2 El daño provocado hace que el axón de la neurona pierda la sustancia que lo recubre (mielina) y no pueda transmitir el impulso nervioso.



3 Mediante un virus modificado, se inyecta en la zona dañada un gen terapéutico capaz de mejorar la respuesta al estrés y restablecer la conexión entre las neuronas.



4 Los resultados mostraron una disminución de la inflamación y el trauma. Las ratas tienen una recuperación significativa y pueden volver a caminar.



FUENTE: Dr. Claudio Hetz.

LA TERCE RA