

EFECTO DE SONIC HEDGEHOG EN EL CRECIMIENTO DE AXONES DE NEURONAS DOPAMINÉRGICAS HUMANAS

Estudillo E¹, García-Lara B^{1,2}, García-Gutiérrez Paola^{1,2}, López-Ornelas A³, Ramón-Gallegos E², Martínez-Morales A⁴, Velasco-Velázquez Iván⁵

1. Laboratorio de Reprogramación Celular IFC/UNAM, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez; 2. Laboratorio de Citopatología Ambiental, ENCB del IPN, Campus Zacatenco; 3. División de investigación, Hospital Juárez de México; 4. College of Engineering Center for Environmental Research and Technology, University of California, USA; 5. Instituto de Fisiología Celular-Neurociencias, Universidad Nacional Autónoma de México.

recibido: 26-05-2023 aceptado: 23-06-2023 publicado: 21-11-2023

Objetivo: Evaluar el efecto de Sonic hedgehog en el crecimiento de axones de neuronas dopaminérgicas

Antecedentes: El crecimiento de axones se modula por múltiples señales que los atraen y repelen. Este proceso culmina con el establecimiento de los circuitos neuronales del sistema nervioso. La vía nigroestriatal se forma por neuronas dopaminérgicas (NDA) cuyos somas residen en la sustancia nigra pars compacta y extienden sus axones hasta el estriado. Se conocen varios mecanismos que modulan la formación de la vía nigroestriatal pero esta información se limita a modelos animales por lo que se desconocen los mecanismos a través de los cuales se forma esta vía en la especie humana. Sonic hedgehog (SHH) es un morfógeno que modula el crecimiento axonal de NDA de ratón, sin embargo, aunque las NDA humanas derivadas de células troncales pluripotentes (CTP) tienen los receptores para este ligando, se desconoce si tiene el mismo efecto. En este trabajo evaluamos el rol de la activación de la vía de SHH en el crecimiento de los axones de NDA derivadas de CTP humanas.

Métodos: Las CTP se diferenciaron a NDA y se caracterizaron por inmunofluorescencia con marcadores moleculares de NDA. Al día 28 de la diferenciación, las NDA se expusieron a SHH en cámaras de crecimiento axonal para evaluar su efecto sobre el crecimiento de sus axones. Otro grupo de NDA se trataron con el agonista de SHH, SAG, para evaluar su efecto sobre el crecimiento de neuritas. Se cuantificaron los axones presentes en el compartimento axonal de las cámaras de crecimiento axonal y se midieron las neuritas más largas de las NDA para evaluar el efecto de la activación de la vía de SHH en el crecimiento de axones y neuritas respectivamente usando el marcador tirosina hidroxilasa. Se evaluó la normalidad de los datos con la prueba Shapiro-Wilks, posteriormente éstos se analizaron con la prueba T de Student realizando la prueba posthoc de Tukey en el software GraphPad 5.0.

Num. Registro de protocolo: 153/18

Resultados: El número de axones presentes en el compartimento axonal no cambió tras la exposición con SHH, sin embargo, el porcentaje de axones dopaminérgicos fue mayor en presencia de esta proteína. Además, la activación de la vía de SHH por su agonista SAG incrementó el crecimiento de neuritas de NDA.

Conclusiones: Al día 28 de la diferenciación, las NDA se expusieron a SHH y su agonista, SAG, para evaluar su efecto sobre el crecimiento de los axones y neuritas respectivamente.

Palabras clave: Crecimiento axonal, neurodesarrollo, neuronas dopaminérgicas

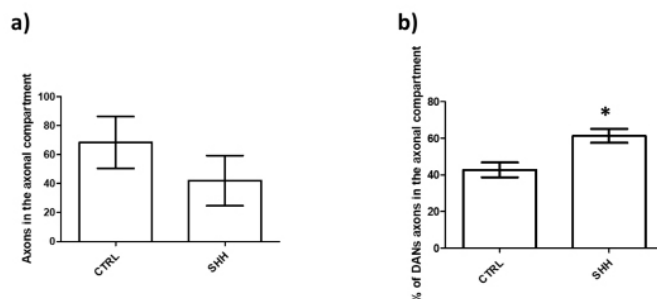


Figura 1. Sonic hedgehog promueve el crecimiento de axones de neuronas dopaminérgicas. a) Número total de axones que alcanzaron el compartimento axonal. b) Porcentaje de axones dopaminérgicos (DANs) que alcanzaron el compartimento axonal. CTRL, control; SHH, Sonic Hedgehog. Valores representados como media \pm error estándar; * $p < 0.05$, prueba T de Student.

