

Es la primera familia de moléculas que se descubrió que cumple los requisitos para ser un atrayente quimiotrópico. Funciona como atrayente hacia un grupo de axones llamados fibras comisurales(axones que transmiten impulsos nerviosos de un hemisferio cerebral a otro). La inserción de genes de netrinas en células no neuronales hace que las células secreten netrinas y que actúen como fuentes quimiotrópicas para los axones comisurales.

La netrina y la expresión del receptor de netrina está alterada en los tumores invasivos, incluyendo el [glioblastoma](#).

Tessier-Lavigne y sus colegas en la Universidad de California, en San Francisco, habían identificado previamente una proteína atrayente clave, llamada netrina-1. Netrina-1 ejerce su influencia sobre los conos de crecimiento conectándose a un receptor llamado DCC, que se encuentra en la membrana celular. De forma opuesta, una proteína repelente, llamada Slit, hace que los axones se alejen de un sitio al conectarse a un receptor llamado Robo. De esta manera, un axón en crecimiento es atraído por la netrina hacia su estación diana en la médula espinal y luego, con la ayuda de Slit, es repelido hacia la siguiente estación.

En el artículo de Science , Stein y Tessier-Lavigne publicaron el asombroso descubrimiento de que la activación del receptor Robo, mediada por Slit, hace que Robo se una directamente al receptor DCC para “silenciar” la sensibilidad de ese receptor a netrina-1. Los científicos vieron la primera evidencia de este efecto cuando los cultivos de axones espinales en crecimiento del batracio *Xenopus* fueron expuestos a netrina y a Slit.

“Sabíamos que tenían efectos opuestos y que los axones están expuestos a ambos efectos in vivo ”, dijo Tessier-Lavigne. “Y con esta simple prueba queríamos saber más sobre cuáles son las reglas que rigen cuando dos axones se encuentran. Para nuestra sorpresa, Slit silenció completamente el efecto atrayente de netrina-1”.

Este efecto silenciador podría deberse a uno de varios mecanismos, dijo Tessier-Lavigne. La proteína Slit podría unirse directamente a netrina para silenciarla. O en cambio, algunas vías de señalización intracelulares relacionadas con Robo, podrían afectar indirectamente la vía de DCC. O finalmente, el receptor Robo podría interactuar directamente con el receptor DCC.

Para ayudar a revelar el mecanismo del silenciamiento de netrina, los investigadores crearon una versión truncada del receptor Robo, la que carecía del dominio que penetra en el citoplasma de las células. Este receptor truncado no pudo silenciar la atracción de netrina, sugiriendo que el receptor Robo en sí mismo puede ser clave para el efecto de silenciamiento.

Luego, los científicos intentaron eliminar la posibilidad de que Slit pudiera estar uniéndose directamente a netrina. Crearon receptores “quiméricos” de Robo y de DCC, a los que se les había substituido los dominios de unión a Slit o netrina por un dominio que se activaba por una proteína diferente, llamada HGF. Cuando cualquiera de estos receptores quiméricos era activado por HGF, se comportaba como si sus proteínas naturales, Slit o netrina, los hubiera activado. De este modo, se observó que las proteínas naturales no estaban involucradas en el efecto de silenciamiento.

Estudios adicionales revelaron que el dominio citoplásmico de Robo interactuaba físicamente con el dominio citoplásmico de DCC para interferir con su acción. Los científicos también demostraron que este bloqueo de la interacción física, bloqueaba el efecto de silenciamiento.

“De este modo, hemos demostrado que si se tiene ambos receptores en una célula, el receptor repulsivo es el que domina, apoderándose del receptor atractivo y sometiéndolo a sus propósitos, si se quiere”, dijo Tessier-Lavigne. “Y eso también involucra específicamente al dominio citoplásmico”.

Tessier-Lavigne especula que un mecanismo de control entrecruzado podría estar presente en otras familias de receptores de direccionamiento del axón.

“Este coordinado mecanismo de desactivación de la atracción para evitar errores en el direccionamiento del axón tiene tanto sentido que sería sorprendente si no se encontrara en otras regiones del sistema nervioso”, dijo. “No necesariamente tendría que involucrar una interacción directa entre receptores; podría ser que involucre una cascada de eventos dentro de la célula”.

Los mecanismos entrecruzados podrían complicar los intentos por regenerar los nervios de la médula espinal dañados por lesiones o enfermedades, dijo Tessier-Lavigne. “Se sabe que una de las razones por la que los axones no vuelven a crecer en el sistema nervioso central, es la presencia de factores inhibitorios”, dijo. “En el pasado, se pensaba que con sólo inundar al sistema con factores atrayentes se podría superar esos factores inhibitorios. Pero si los repelentes pueden inactivar a los atrayentes, podría ser necesario bloquear a los repelentes o afectar el mecanismo de crecimiento en etapas posteriores dentro del cono de crecimiento, en lugar de afectarlo desde el exterior. Esto planteará nuevos desafíos, a medida que intentemos desarrollar una terapia para la regeneración”.

La netrina y la expresión del receptor de netrina esta alterada en los tumores invasivos, incluyendo glioblastomas. Se determinó que el glioblastoma humano líneas de células U87, U343, U373 y todas las neogeninas expresan UNC5 y DCC netrina-1 o netrina 3

From:

<http://neurocirugiacontemporanea.com/> - **Neurocirugía Contemporánea** ISSN
1988-2661

Permanent link:

<http://neurocirugiacontemporanea.com/doku.php?id=netrina>

Last update: **2019/09/26 22:14**

