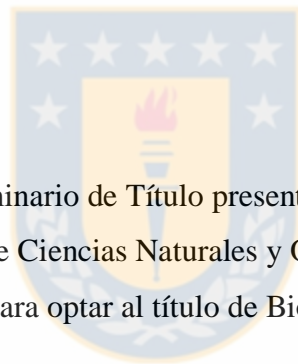




Universidad de Concepción
Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas



Activación del programa neuronal de crecimiento y regeneración por vesículas extracelulares liberadas por células gliales



Seminario de Título presentado a la
Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas
Para optar al título de Biólogo

Beatriz Alejandra Díaz Maldonado

Concepción, Enero 2014

RESUMEN

La regeneración axonal es un tema de intensa investigación, ya que es uno de los procesos que subyacen a la recuperación funcional después de un daño al sistema nervioso. Las neuronas del ganglio de la raíz dorsal proyectan dos ramas axonales, una hacia el sistema nervioso periférico a través de los nervios, los cuales presentan una alta capacidad regenerativa, y la segunda hacia el sistema nervioso central, específicamente a la médula espinal, quien en contraste, posee una nula capacidad regenerativa. Sin embargo, una lesión de la porción periférica induce una modificación del perfil genético de las neuronas mediante la expresión de un conjunto de genes y miARN asociados al crecimiento, promoviendo la regeneración de las ramas centrales. De este modo, las neuronas del ganglio de la raíz dorsal cambian desde una condición normal a un estado pro-regenerativo. Por su parte, se ha demostrado que en el sistema nervioso periférico, un tipo de células gliales llamadas células de Schwann, crean un microambiente propicio para la regeneración axonal y mantienen una comunicación bidireccional con los axones. Esta comunicación deriva de la capacidad de las células de Schwann de secretar diferentes factores neurotróficos, ayudando a la regeneración neuronal. Sin embargo, también son capaces de secretar vesículas extracelulares, tales como exosomas y microvesículas, quienes transfieren un conjunto específico de proteínas, lípidos y ARN desde las células gliales al axón *in vitro* e *in vivo*. Ha sido demostrado que los exosomas derivados de células de Schwann favorecen la regeneración axonal tanto *in vitro* como *in vivo*. Nuestros resultados indican que neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal adulto, internalizan los exosomas y microvesículas derivados de células de Schwann con las cuales son tratadas, promoviendo el crecimiento de sus neuritas *in vitro*, lo cual nos sugiere que existe una comunicación entre la célula glial y el axón mediante la transferencia de vesículas extracelulares. Estas vesículas entregan su contenido a la célula neuronal, donde existe un cambio en el perfil genético, dado por un grupo particular de miARN en cada condición, que ayuda a la extensión de la neurita. Dentro de estos miARN, encontramos ciertos candidatos que están siendo sobreexpresado en esas neuronas, y que actúan sobre células dianas específicas para ellos, activando un programa neuronal de crecimiento y regeneración, Uno de estos candidatos, activado por el tratamiento con exosomas derivados de células de Schwann, es el miR-214-3p quien regula a Med19, el cual está involucrado en control de la expresión genética neuronal. Otro candidato importante, asociado al tratamiento con microvesículas derivadas de células de Schwann, es el miR-143-3p quien regula al receptor Epha4, el cual tras ser inhibido promueve la extensión de la neurita. De esta manera, se comprueba que el tratamiento con vesículas extracelulares derivadas de células de Schwann, induce un cambio en el perfil genético en neuronas del ganglio de la raíz dorsal adulto, el cual promueve el crecimiento de neuritas.