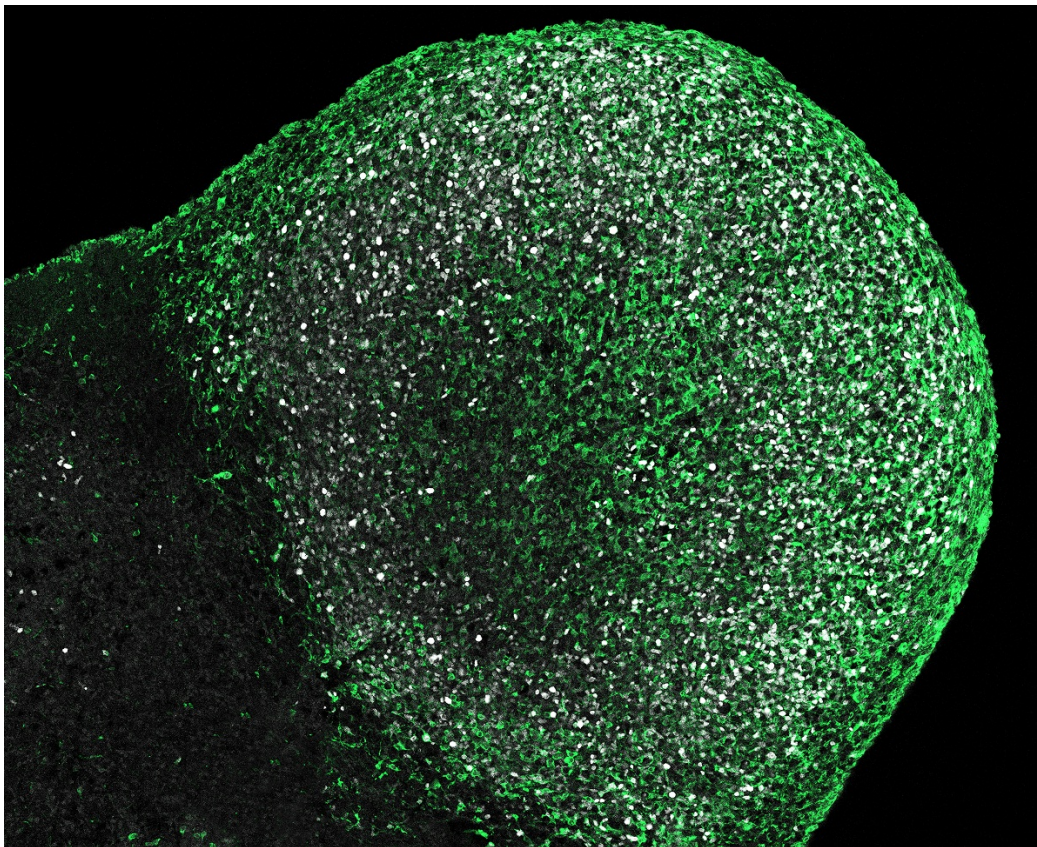


## Los organoides cerebrales desvelan nuevas causas de la esclerosis tuberosa

Los modelos animales indicaban un origen genético de esta rara enfermedad, pero un nuevo estudio con cultivos celulares derivados de los pacientes apunta también a células progenitoras específicas de las personas. El hallazgo demuestra que para comprender bien las patologías del cerebro humano hay que utilizar modelos humanos.

Alicia Moreno

27/1/2022 20:00 CEST



El organoide derivado de un paciente con esclerosis tuberosa muestra un tumor nodular agrandado que se extiende por la superficie de este a los 110 días de edad. / Knoblich/IMBA

La complejidad del **cerebro humano** se debe en gran medida a que su desarrollo implica procesos exclusivos de los seres humanos. El **complejo de esclerosis tuberosa (CET)** –una enfermedad hereditaria poco frecuente que hace que se formen tumores no cancerosos en muchas partes del cuerpo– no es una excepción en este sentido, ya que durante mucho tiempo

se ha descrito como un trastorno principalmente **genético** basado en datos obtenidos en modelos animales.

Ahora, una investigación innovadora del [Laboratorio de Knoblich](#) en el Instituto de Biotecnología Molecular de la Academia Austriaca de Ciencias ([IMBA](#)) ha utilizado modelos de **organoides cerebrales** –cultivos celulares que recrean partes de órganos humanos, en este caso, el cerebro– derivados de pacientes para desentrañar los misterios de esta rara enfermedad del **neurodesarrollo**. Los resultados se publican en la revista *Science*.

“Nuestro trabajo muestra que los procesos que ocurren solo en el cerebro humano –y no en otros cerebros, como el de ratón– pueden ser cruciales para la formación de enfermedades humanas, en este caso la esclerosis tuberosa”, explica a SINC el director científico del IMBA, **Jürgen Knoblich**, coautor de la publicación.

---

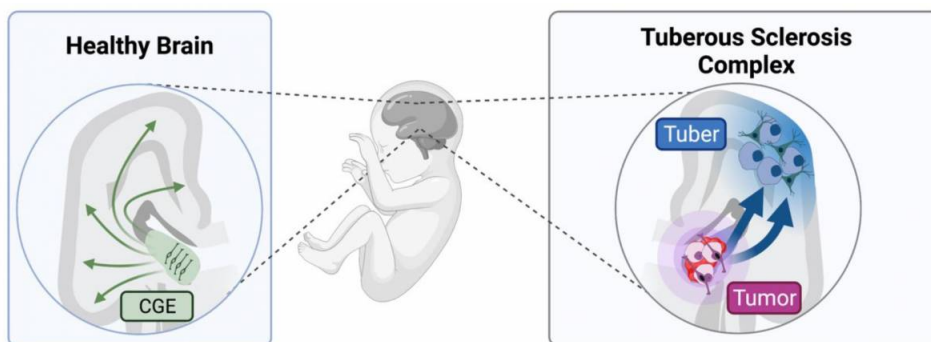
Gracias a estos modelos de laboratorio del cerebro humano derivados de pacientes, se ha podido determinar el origen de la enfermedad en unas células progenitoras específicas de los humanos

En muchos pacientes, el CET se manifiesta en forma de epilepsia grave y síntomas psiquiátricos como el **autismo** y las dificultades de aprendizaje, un grupo heterogéneo de trastornos, manifestados por dificultades significativas en la adquisición y uso de la capacidad para entender, hablar, leer, escribir y razonar.

Morfológicamente, esta enfermedad se caracteriza por unos signos bien definidos que suelen encontrarse en el cerebro de los pacientes. Entre ellos se encuentran **tumores benignos** presentes en una zona del cerebro, así como lesiones en la corteza cerebral denominadas **tubérculos**.

Durante mucho tiempo, ambas aberraciones morfológicas se han atribuido a una **causa genética**. Sin embargo, los resultados del análisis de muestras de pacientes divergen de la teoría predominante, principalmente en lo que respecta a los tubérculos.

“Antes se pensaba que un error en el ADN, producido durante el desarrollo, daba lugar a la enfermedad. Ahora, en cambio, nuestro estudio ha demostrado que existe un tipo de célula, que solo encontramos en el cerebro humano, que es el responsable”, indica a SINC el autor.



Izquierda: Durante la gestación media, las células CLIP generan interneuronas que migran a la corteza. Derecha: En el Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET), las células CLIP generan tumores cerebrales y tubérculos corticales. / Knoblich | IMBA

## Desarrollo del cerebro humano

Como parte del estudio, el equipo cultivó **organoides cerebrales** de varios pacientes afectados, un método que permite investigar los mecanismos moleculares y celulares que existían en los cerebros de los pacientes en algún momento del desarrollo. “Con este método, descubrimos que, al igual que en los cerebros de los pacientes, en los organoides crecían tumores y había zonas desorganizadas que se parecían a los tubérculos de los pacientes”, explica **Oliver Eichmüller**, primer autor del estudio.

No obstante, recapitular la fisiopatología de una enfermedad es solo el primer paso para designar al culpable: “Al profundizar en las causas, descubrimos que ambas anomalías se desencadenaban por la **proliferación excesiva** de un tipo celular específico del cerebro humano”, afirma el experto.

---

La enfermedad se desarrolla a partir de la proliferación excesiva de unas células conocidas como progenitores caudales de interneuronas tardías

Estas células se denominaron **progenitores caudales de interneuronas tardías** (o células CLIP). Este tipo celular se encuentra en la fase de desarrollo del cerebro humano, pero no en animales como los ratones. “Nuestro trabajo demuestra que nuestro cerebro es muy complejo, mucho más que el de la mayoría de los animales”, afirma **Nina Corsini**, investigadora del IMBA y coautora del estudio.

Los científicos establecen paralelismos con otras enfermedades del neurodesarrollo y neuropsiquiátricas, pero también con enfermedades malignas que afectan a los cerebros de las personas, y especulan que estas también podrían estar causadas por procesos de desarrollo específicos de los humanos. “Nuestros hallazgos sobre los principios específicos del ser humano en el desarrollo y la patología del cerebro podrían aplicarse también a otras enfermedades conocidas para las que no existen terapias hasta la fecha”, añade Knoblich.

---

“ *Nuestro grupo fue el primero en utilizar modelos de organoides para entender las enfermedades cerebrales y este estudio es un ejemplo de su uso exitoso para conocer estas enfermedades y desarrollar nuevas terapias*

Jürgen Knoblich, director científico del IMBA

”

## Siguientes pasos en la investigación

El laboratorio de Knoblich [ya fue noticia en todo el mundo en 2013](#) por crear organoides cerebrales humanos, una revolucionaria tecnología al estudio de procesos ocultos del desarrollo del cerebro humano así como de varias enfermedades que lo afectan.

“Nuestro grupo fue el primero en utilizar modelos de organoides para entender las enfermedades cerebrales y este estudio es un ejemplo de su uso exitoso para conocer estas enfermedades y desarrollar nuevas terapias”, indica a SINC Knoblich.

El equipo pretende arrojar más luz sobre una de las vertientes más inexploradas de la **neurociencia** y la medicina. “Está claro que no nos detendremos aquí”, subraya el experto. “Como siguiente paso, pretendemos investigar otras enfermedades neuropsiquiátricas adaptando aún más nuestra tecnología. Confiamos en que este modelo de laboratorio derivado de personas nos ayude finalmente a identificar mecanismos específicos del ser humano que han sido pasados por alto durante demasiado tiempo”, concluye.

**Referencia:**

Eichmüller *et al.* “Amplification of human interneuron progenitors promotes brain tumors and neurological defects”, *Science*, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abf5546>

Derechos: **Creative Commons.**

## TAGS

ESCLEROSIS TUBEROSA | COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA | ORGANOIDES |  
CEREBRO | NEURODESARROLLO |

**Creative Commons 4.0**

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)