

Organoides cerebrales para desvelar los enigmas genéticos del autismo

Mediante el uso de minimodelos del cerebro humano, la bioinformática y la inteligencia artificial, investigadores austriacos y suizos han desarrollado un sistema para identificar los tipos de células vulnerables y las redes de regulación génica que pueden estar detrás de los trastornos del espectro autista.

Ana Hernando

13/9/2023 17:00 CEST

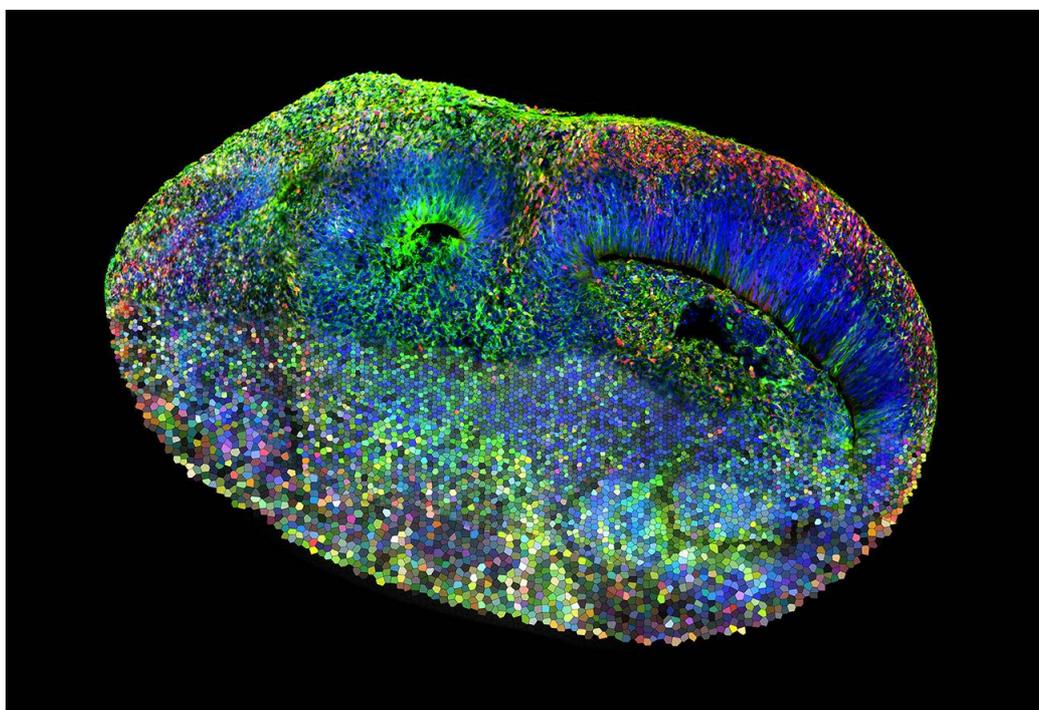


Imagen confocal de un sistema de mosaico de organoides cerebrales humanos CHOOSÉ que muestra las células portadoras de una mutación en rojo. / ©Knoblich Lab / IMBA-IMP Graphics

El uso de **organoides cerebrales**, desarrollados en laboratorio a partir de células madre humanas pluripotentes (aquellas capaces de convertirse en cualquier tipo de tejido del cuerpo humano), está abriendo nuevas vías para investigar distintos trastornos y enfermedades que afectan al cerebro humano.

Investigadores del Instituto de Biotecnología Molecular (IMBA), de la Academia Austriaca de Ciencias, y la ETH de Zúrich (Suiza) han

desarrollado un método que permite comprobar exhaustivamente, en paralelo y a nivel unicelular, el efecto de múltiples mutaciones asociadas al **trastorno del espectro autista (TEA)** dentro de **organoides cerebrales humanos**. Los resultados del trabajo se publican hoy en la revista *Nature*.

El biólogo molecular Jürgen Knoblich, de la IMBA, coautor del trabajo, es uno de los pioneros mundiales en el desarrollo de este tipo de organoides. Según comenta a SINC, su grupo lleva trabajando con ellos más de una década. "Son una gran alternativa a los modelos animales y resultan especialmente adecuados para simular aquellos procesos que ocurren en humanos, pero no en la mayoría de los animales".

“ *Los organoides son una gran alternativa a los modelos animales para simular procesos que ocurren solo en el cerebro humano* ”

Jürgen Knoblich, coautor del trabajo (Knoblich Lab)

Para desarrollarse, el cerebro humano se basa en procesos exclusivos de nuestra especie, que permiten construir un córtex intrincadamente estratificado y conectado. Estos procesos únicos también hacen que los trastornos del neurodesarrollo sean más probables en humanos. Por ejemplo, muchos genes asociados a un alto riesgo de desarrollar TEA son cruciales para el desarrollo del córtex.

La complejidad del cerebro humano

Aunque los estudios clínicos han demostrado la relación causal entre múltiples mutaciones genéticas y el autismo, aún no se comprende cómo estas mutaciones provocan **defectos en el desarrollo del cerebro** y, debido a la singularidad del desarrollo del cerebro humano, los modelos animales son de uso limitado.

"Solo un modelo humano del cerebro puede recrear la complejidad y las particularidades de nuestro cerebro", insiste Knoblich.

El experto comenta que "investigaciones recientes han revelado un número creciente de aspectos que son muy distintos, por ejemplo, entre el cerebro humano y el del ratón. Por ello, pensamos que sería

importante preguntarse qué es lo que hacen en él los genes implicados en el autismo”.

La nueva técnica permite examinar un conjunto completo de genes reguladores transcripcionales clave, asociados con el autismo, dentro de un único organoide cerebral

La técnica desarrollada por los grupos de Knoblich y **Barbara Treutlein**, de la ETH de Zúrich y coautora del estudio, permite examinar un conjunto completo de **genes reguladores transcripcionales clave**, asociados con el autismo, dentro de un único organoide cerebral.

En este sistema, que se ha denominado **CHOOSE (CRISPR-human organoids-scRNA-seq)**, cada célula del organoide porta como máximo una mutación en un gen TEA específico.

Según aclara Knoblich, han usado las tijeras de edición genética CRISPR Cas9 “para alterar genes que se piensa que están implicados en el autismo”.

Rastrear el efecto de cada mutación

Con CHOOSE, el equipo ha sido capaz de rastrear el efecto de cada mutación a nivel unicelular y trazar la trayectoria de desarrollo de cada célula. “Esta metodología de alto rendimiento nos permite inactivar sistemáticamente una lista de genes causantes de enfermedades. A medida que crecen los organoides portadores de estas mutaciones, analizamos el efecto de cada una en el desarrollo de cada tipo celular”, explica **Chong Li**, primer autor del estudio e investigador postdoctoral del grupo de Knoblich.

“ La herramienta CHOOSE hace posible ver las consecuencias de cada mutación asociada con el TEA en un solo experimento, lo que acorta drásticamente el tiempo de análisis ”

Jürgen Knoblich

Por su parte, Knoblich explica a SINC: "Lo característico y sensacional de nuestro método es que no 'buscamos' mutaciones, sino que nos preguntamos, en paralelo, qué hace en el cerebro humano cada una de las mutaciones que ya se sabe que están implicadas con el autismo. Encontramos un efecto para todas y cada una de ellas y es esta descripción completa de todos los genes y sus consecuencias lo que hace que nuestro enfoque sea tan único".

La herramienta hace posible "ver las consecuencias de cada mutación en un solo experimento, con lo que se acorta drásticamente el tiempo de análisis en comparación con otros métodos. Además, podemos seguir beneficiándonos de cien años de literatura científica sobre genes causantes de enfermedades", explica el científico austriaco.

Bioinformática cuantitativa y aprendizaje automático

Mutar varios genes en paralelo y rastrear sus efectos generó una enorme cantidad de datos. Para su análisis, Treutlein y su equipo de la ETH de Zúrich utilizaron métodos de **bioinformática cuantitativa y aprendizaje automático**.

"Mediante la utilización de estos datos de expresión unicelular de alto rendimiento, hemos podido cuantificar si un determinado tipo de célula es más o menos abundante debido a una determinada mutación. También, hemos sido capaces de identificar conjuntos de genes que se ven afectados por cada mutación. La comparación de todas las mutaciones nos permite reconstruir el paisaje fenotípico de estas perturbaciones genéticas vinculadas al autismo", explica Treutlein.

El equipo halló que las mutaciones de 36 genes, que ya se sabía que estaban relacionados con un alto riesgo de TEA, conducen a cambios específicos en tipos de células en el cerebro humano en desarrollo

Gracias al sistema CHOOSE, los autores encontraron que las **mutaciones de 36 genes**, que ya se sabía que estaban relacionados con un alto riesgo de TEA, conducen a cambios específicos en tipos de célula en el cerebro humano en desarrollo.

Además, identificaron cambios transcripcionales críticos regulados a través de redes comunes, denominadas **redes reguladoras de genes (GNR, por sus siglas en inglés)**. “Una GRN es un conjunto de reguladores moleculares que interactúan entre sí para controlar una función celular específica”, explica Li.

“Demostramos que algunos tipos celulares son más susceptibles que otros durante el desarrollo cerebral e identificamos las redes más vulnerables a las mutaciones relacionadas con el autismo”, añade el primer autor.

Knoblich señala que con este método han encontrado que “los genes causantes del autismo comparten algunos mecanismos moleculares comunes”. Sin embargo, estos pueden tener efectos muy distintos en diferentes tipos de células.

“ *Hay tipos celulares que son más vulnerables a las mutaciones que conducen al TEA, especialmente algunos progenitores neurales, las células que generan neuronas* **”**

Chong Li, primer autor del estudio (Knoblich Lab)

Según Li, “hay tipos celulares que son más vulnerables a las mutaciones que conducen al autismo, especialmente algunos progenitores neurales, las células que generan neuronas. Esto es cierto hasta el punto de que la patología del autismo podría surgir ya en una **fase temprana del desarrollo cerebral**, lo cual indica que ciertos tipos celulares requerirán más atención en el futuro a la hora de estudiar los genes asociados al TEA”, afirma.

Con células madre de dos pacientes

Para confirmar si estos hallazgos eran relevantes en trastornos humanos, el equipo trabajó con investigadores clínicos de la Universidad Médica de Viena y generaron organoides cerebrales a partir de muestras de **células madre de dos pacientes**. Ambos tenían mutaciones en el mismo gen asociado con el autismo.

"Los organoides generados a partir de estos dos voluntarios mostraban **marcados defectos de desarrollo vinculados a un tipo celular específico**. Luego validamos estas observaciones *in vitro* comparando las estructuras de estos organoides con las resonancias magnéticas prenatales del cerebro de uno de los pacientes", afirma Knoblich.

Las observaciones demostraron que los datos de los organoides coincidían estrechamente con las observaciones clínicas, agrega.

Knoblich subraya que sus hallazgos suponen "una gran referencia para otros investigadores que analicen el trastorno del autismo. En el futuro, los investigadores que se topen con un gen específico podrán hacer una búsqueda rápida en nuestros resultados".

Además, el equipo subraya la versatilidad y transferibilidad del sistema CHOOSE. "Preveemos que nuestra técnica se aplicará ampliamente más allá de los organoides cerebrales para estudiar diversos genes asociados a múltiples enfermedades", afirma este experto.

Referencia:

Li, C., Fleck, J. S., *et al.* "Single-cell brain organoid screening identifies developmental defects in autism". *Nature*, 2023.

Derechos: **Creative Commons**.

TAGS

ORGANOIDE | CEREBRO | AUTISMO | GENES | CÉLULAS | MUTACIONES |
CRISPR | INTELIGENCIA ARTIFICIAL |

Creative Commons 4.0

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

[condiciones de nuestra licencia](#)

