

Sonic Hedgehog: Enfermedad del sistema nervioso central.

Fco. Javier Martínez Hernández

Uno de los genes que tiene una extraña historia desde su descubrimiento, clonación y selección del nombre es Sonic Hedgehog (SHH) debido a su constante comparación con el personaje de los videojuegos, ambos ganando popularidad a finales de la década de los 90's. SHH es un gen que codifica para una proteína del mismo nombre, la cual ha sido descrita en diversos procesos biológicos fisiológicos y fisiopatológicos, como es el desarrollo embrionario, reparación de tejidos, inflamación y cáncer. La proteína SHH forma parte de una vía de señalización intercelular, siendo Patched-1 el receptor, Smoothened el transductor de señal y Gli-1 el factor de transcripción el cual puede servir como una lectura de su actividad.

En el sistema nervioso central, SHH es secretado por el astrocito y las neuronas, encontrándose un aumento en su expresión en enfermedades inflamatorias. Álvarez y colaboradores en el 2011 demostraron mediante estudios in vitro que SHH es secretado por el astrocito de la unidad neurovascular, describiendo propiedades anti-inflamatorias sobre el endotelio vascular cerebral, así como disminución de la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria.

Las últimas investigaciones detallan un papel importante en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una enfermedad neurológica degenerativa progresiva en la corteza cerebral, tronco encefálico y médula espinal causando parálisis neuromuscular. En un estudio en el que se midieron los niveles de SHH y Gli-1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con ELA, así como en controles con otra enfermedad neurológica y controles sin enfermedad neurológica, se encontraron niveles similares entre los 3 grupos. Sin embargo, al emplear una línea celular reportera para Gli-1 se encontró un efecto inhibitorio al ser tratadas con las muestras de LCR de paciente con ELA. Drannik y colaboradores sugieren que existe una molécula inhibitoria de SHH en el LCR, la cual podría explicar este suceso, encontrando IL-1 β y TNF- α con niveles altos en el LCR en los pacientes con ELA. Por otro lado, Wang y colaboradores reportaron que la IL-1 β disminuye la actividad de SHH y Gli-1 sobre células endoteliales cerebrales, las cuales son un objetivo para mantener las propiedades de la barrera hematoencefálica.

Es un hecho que cada vez se sumarán más estudios clínico-experimentales con este enfoque, es decir, la descripción de los niveles de expresión o cantidad de proteína SHH en distintas enfermedades del SNC relacionándolo con las propiedades que se han encontrado en los diversos tipos celulares, por ejemplo, la actividad anti-inflamatoria.

Referencias.

Drannik A, Martin J, Peterson R, Ma X, Jiang F, Turnbull J. Cerebrospinal fluid from patients with amyotrophic lateral sclerosis inhibits sonic hedgehog function. PLoS ONE.2017;12(2):1-20.

Wang Y. Interleukin-1 β Induces Blood-Brain Barrier Disruption by Downregulating Sonic Hedgehog in Astrocytes. PLoS ONE.2014; 9(10):1-8.