

25 DE ENERO DE 07

## Se descubren factores críticos para la supervivencia de células troncales

A medida que los investigadores procuran aprovechar el potencial de las células troncales adultas en medicina regenerativa, la comprensión de los mecanismos que delimitan la esperanza de vida y la longevidad de las células troncales será muy importante. Unos investigadores han identificado una familia de proteínas que contribuye a la supervivencia y al potencial regenerador de las células troncales que forman la sangre. Según dicen los investigadores, sus resultados con células troncales hematopoyéticas podrían ser relevantes para las células troncales de otros tejidos, y proporcionan una mejor comprensión de posibles estrategias para incrementar la longevidad de las células troncales.

El nuevo conocimiento, obtenido a partir de estudios animales, podía ayudar a incrementar la viabilidad de células troncales sanguíneas usadas para trasplantes de médula en pacientes con leucemia.

---

"Aunque en realidad sólo se trata de un sueño inalcanzable por ahora, puede ser que el aumentar esta vía protectora contra el oxígeno reactivo pueda resultar ser útil para aumentar la longevidad de los tejidos, o quizás de organismos enteros."

- D. Gary Gilliland

---

La primera autora del estudio, que fue publicado en el número del 25 de enero de 2007, de la revista *Cell*, fue Zuzana Tothova, estudiante de medicina y doctorado en el laboratorio del investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Gary Gilliland. Tothova y el autor senior, Gilliland, se encuentran en el Hospital Brigham and Women's, el Instituto de Célula Troncal de Harvard, y la Facultad de Medicina de Harvard.

Los genes *FoxO* producen proteínas llamadas factores de transcripción que regulan la actividad de otros genes. Investigación anterior había demostrado que las proteínas *FoxO* regulan la supervivencia celular y la proliferación en muchos tejidos, actuando en respuesta a señales de factores de crecimiento provenientes del exterior celular, dijo Tothova. Los estudios habían demostrado que genes aberrantes que causan algunas leucemias y linfomas inhiben a los genes *FoxO*, lo que permite que las células troncales de la sangre escapen de su regulación y proliferen incontrolablemente.

“El descubrimiento desconcertador hasta este momento, sin embargo, ha sido que la anulación por knock-out de miembros individuales de la familia *FoxO* no parecía tener mucho efecto en el sistema hematopoyético”, dijo Tothova. “Eso nos condujo a la hipótesis de que deben ser funcionalmente redundantes en el sistema hematopoyético”, dijo. Así que Tothova y sus colegas en el laboratorio de Ronald A. DePinho, en el Instituto del Cáncer Dana-Farber, decidieron generar un ratón transgénico en el cual pudieron inactivar los tres genes *FoxO* relevantes —*FoxO1*, *FoxO3* y *FoxO4*— para el sistema hematopoyético de animales adultos.

Los ratones que crearon tenían muchas menos células troncales hematopoyéticas que los animales normales. Además, estas células troncales no podían producir sangre por más de algunos meses -esencialmente, parecían “agotarse” y extinguirse-, dijo Tothova. Cuando los científicos buscaron la causa de estos defectos, encontraron que las células troncales hematopoyéticas de los ratones deficientes en *FoxO* habían abandonado su estado quiescente normal y habían iniciado la división celular activa, o ciclo proliferativo. Este ciclo comprometía la capacidad de las células de dar lugar a otras células troncales -proceso conocido como autorrenovación-. Las células troncales también experimentaron una excesiva muerte celular programada, o apoptosis.

Tothova explicó que el ciclo celular anormal estaba restringido a las células troncales hematopoyéticas y que no se encontraba en células más diferenciadas, tales como los progenitores mieloides, que forman parte de la progenie más cercana a las células troncales. Los progenitores mieloides maduran en ciertos tipos de células sanguíneas blancas y rojas, mientras que las células troncales hematopoyéticas menos maduras conservan la capacidad de convertirse en una gama más amplia de tipos de células hematopoyéticas. “Éste fue un descubrimiento muy curioso —que estos efectos estuvieran restringidos al compartimento de células troncales y que no estuvieran presentes en sólo un paso siguiente de diferenciación—”, dijo Tothova. “Así que buscamos el mecanismo que causaba este ‘agotamiento’ específico de células troncales”.

Tothova encontró que las células troncales de los ratones que carecían de las tres proteínas FoxO contenían más especies de oxígeno reactivo (ROS, por sus siglas en inglés) que las células normales. Éstos son productos químicos altamente reactivos que contribuyen a la señalización normal dentro de la célula, pero un aumento en sus niveles puede ser tóxico o aún mortal para las células. En un experimento clave, Tothova encontró que podía restaurar el número y la función de las células troncales a niveles normales introduciendo un producto químico antioxidante que reducía los niveles de ROS.

“El descubrimiento de que las ROS parecían ser el determinante crítico de la esperanza de vida de las células troncales fue bastante sorprendente”, dijo Tothova. “El demostrar que podíamos rescatar las células con un antioxidante sugiere que los niveles crecientes de estos químicos de oxígeno reactivo son responsables de los cambios que observamos en las células”. En cambio, Tothova y sus colegas encontraron que los niveles de ROS no eran afectados por la pérdida de FoxO y que normalmente eran mucho más altos en las células progenitoras mieloides, que utilizan las moléculas reactivas como armas para destruir microbios invasores.

Gilliland dijo que él también se sorprendió con los resultados de Tothova. “Por un lado, dado que los factores de transcripción FoxO son blancos importantes de algunos de los genes que estudiamos que causan leucemia, pensábamos que al eliminarlos se quitaría los frenos, y conseguiríamos un fenotipo de leucemia fulminante. Pero los animales parecían andar bastante bien sin ellos.

“Y la segunda sorpresa fue que, a pesar de que unas pocas células mieloides diferenciadas sufrieron un golpe, la pérdida de los miembros de la familia *FoxO* quitó los frenos de la proliferación de las células hematopoyéticas troncales. Esto les hizo extenuarse y extinguirse. Ese descubrimiento nos indica que las células troncales en éste y en otros compartimientos titulares adultos —y tal vez incluso en las células germinales— dependen de esta vía para su longevidad y esperanza de vida”, dijo Gilliland. Hizo notar que los estudios anteriores del laboratorio de DePinho habían indicado que la deficiencia de *FoxO* causa un “agotamiento” similar en otros tejidos, tales como las células foliculares del ovario.

“Estos resultados nos dan una mejor comprensión de los mecanismos moleculares que limitan la esperanza de vida de las células troncales hematopoyéticas”, dijo Tothova. “Esta comprensión podría ser beneficiosa para nuestra capacidad de prolongar la esperanza de vida o de modular la longevidad de las células troncales en adultos”.

“Aunque en realidad sólo se trata de un sueño inalcanzable por ahora, puede ser que el aumentar esta vía protectora contra el oxígeno reactivo pueda resultar ser útil para aumentar la longevidad de los tejidos, o quizás de organismos enteros”, hizo notar Gilliland.