

06 DE OCTUBRE DE 05

Las células troncales nerviosas viven mucho tiempo

Nuevos estudios en ratones han demostrado que las células troncales inmaduras que proliferan y forman los tejidos cerebrales pueden funcionar por lo menos un año -la mayor parte del largo de vida de un ratón- y dan lugar a múltiples tipos de células nerviosas, no sólo neuronas. El descubrimiento podría servir para la utilización de estas células troncales nerviosas para la regeneración del tejido cerebral que se pierde debido a lesiones o enfermedades.

Alexandra L. Joyner, investigadora del Instituto Médico Howard Hughes en la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, y su ex estudiante postdoctoral, Sohyun Ahn, quien ahora se encuentra en el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano, publicaron sus resultados en el número del 6 de octubre de 2005, de la revista *Nature*. Dijeron que la técnica que utilizaron para rastrear el destino de las células troncales también se podría utilizar para comprender las funciones de las células troncales en la reparación de los tejidos y en la progresión de cánceres.

Joyner dijo que estudios anteriores realizados por su laboratorio y por otros habían mostrado que una proteína reguladora llamada Sonic hedgehog (Shh) dirige la actividad de un conjunto de genes durante el desarrollo del cerebro. Los científicos también sabían que Shh desempeñaba una función en la activación de la proliferación de las células troncales nerviosas. Sin embargo, Joyner dijo que la función precisa de Shh en la regulación de la autorrenovación de las células troncales -proceso por el cual las células troncales se dividen y se mantienen en un estado inmaduro que les permite continuar generando nuevas células- se desconocía.

"En términos de utilización de células troncales nerviosas con propósitos terapéuticos y para regenerar tejidos, es importante que puedan continuar proliferando y que estas células troncales puedan hacer distintos tipos de células."

- Alexandra L. Joyner

En los estudios publicados en *Nature*, Joyner y Ahn desarrollaron técnicas genéticas que les permitieron marcar a las células troncales nerviosas de ratones adultos que están respondiendo a la señalización de Shh en cualquier momento dado, de modo que pudieron estudiar qué células troncales responden a Shh.

Otros investigadores habían mostrado que la señalización transitoria de Shh hacía que las células troncales nerviosas proliferaran y crearan neuronas nuevas. Pero seguía existiendo un interrogante principal, dijo Joyner. Estaba en discusión si las células en reposo o quiescentes -que son importantes para la función a largo plazo- respondían a la señalización de Shh. O si la respuesta involucrada en la construcción de tejidos nuevos estaba limitada a las células troncales que se dividen activamente y que tienen una vida corta. Para estudiar estas opciones, los investigadores utilizaron un producto químico llamado AraC que mata selectivamente a las células que se dividen rápidamente, dejando sólo a las células quiescentes.

"Este fue un experimento importante, porque al dar AraC, pudimos matar a todas las células que se dividían activamente durante una semana", dijo Joyner. "Y dado que las células quiescentes sólo se dividen cada un par de semanas, no fueron eliminadas. "Las observaciones de los investigadores revelaron que las células quiescentes, en efecto, respondían a la señalización de Shh, expandiéndose para producir una gran cantidad de células nerviosas. Aún cuando los investigadores les dieron a los ratones dos dosis de AraC separadas por un año, las células quiescentes se recuperaron -demostrando que las células aún podían responder a la señalización de Shh-.

El hecho de que las células troncales quiescentes siguieran siendo capaces de autorrenovarse después de un año en los ratones normales y en los ratones tratados con AraC fue el descubrimiento central del estudio, dijo Joyner. "Se ha asumido que estas células viven probablemente por un cierto tiempo, pero realmente nunca se ha sabido si continúan dividiéndose o si se dividen varias veces y se rinden", dijo.

Los investigadores también encontraron evidencias de que las células troncales nerviosas *in vivo* respondían a las señales de Shh al dar lugar a otros

tipos de células nerviosas, incluyendo a las células gliales que mantienen y guían a las neuronas. “Un punto importante es que estudios anteriores que indicaban que las células troncales nerviosas podrían dar lugar a múltiples tipos de células habían sido realizados *in vitro*”, dijo Joyner. “Antes de nuestro trabajo, nunca se había mostrado formalmente qué es lo que hacen normalmente esos distintos tipos de la célula *in vivo*”. Joyner y Ahn también encontraron que los “nichos” de las células troncales nerviosas -microambientes en los tejidos que mantienen y regulan a las células troncales- no se formaban hasta las últimas etapas embrionarias.

Joyner dijo que los nuevos resultados tienen consecuencias clínicas importantes. “En términos de utilización de células troncales nerviosas con propósitos terapéuticos y para regenerar tejidos, es importante que puedan continuar proliferando y que estas células troncales puedan hacer distintos tipos de células”, dijo.

En estudios futuros, los investigadores planean utilizar su técnica de marcación de células troncales y de rastreo de su destino para explorar su función en la reparación del tejido cerebral dañado en modelos animales. Dijo que tales estudios podrían revelar si los factores de crecimiento que influyen en el crecimiento de la célula troncal se podrían utilizar para tratar lesiones cerebrales. “Si estas células troncales producen células que contribuyen a la reparación de lesiones, sería bastante fácil infundir factores de crecimiento para lograr que estas células troncales participen más activamente en la reparación de lesiones”, dijo.

Joyner y sus colegas ya están discutiendo cómo aplicar sus técnicas genéticas de mapeado de destino a células troncales de la médula espinal y de otros órganos. Esperan que dado que la señalización de Shh está involucrada en la estimulación de la progresión metastática del cáncer, la técnica también se pueda utilizar para explorar la función de la señalización de Shh en la progresión de tumores.