

12 DE SEPTIEMBRE DE 2002

Perfiles genéticos revelan la esencia de la troncalidad

Una extensa comparación genética entre diversos tipos de células troncales y células completamente diferenciadas ha revelado que es probable que centenares de genes estén involucrados en la formación de las características típicas de las células troncales. Los estudios muestran que las células troncales embrionarias, nerviosas y hematopoyéticas (que forman las células sanguíneas) parecen compartir un programa genético común que podría ser importante para la troncalidad.

Estos estudios iniciales de perfil de genes proporcionan información básica sobre la naturaleza de las células troncales, lo que facilitaría la inducción de células troncales para que se diferencien en células que se puedan utilizar para sustituir tejidos dañados por enfermedades o traumas, que se ha intentado por mucho tiempo.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes Douglas A. Melton y sus colegas en la Universidad de Harvard, describieron sus resultados en un artículo en el número del 12 de septiembre de 2002 de la revista *Science Express*, sitio que ofrece una publicación electrónica rápida para artículos seleccionados que luego aparecerán en la revista *Science*.

La posibilidad de que las células troncales adultas sean enteramente plásticas, es decir, que puedan convertirse en cualquier tejido del cuerpo ha causado mucha conmoción, dijo Melton. Sin embargo, se ha cuestionado si tales conclusiones eran correctas. Esto nos llevó a preguntarnos si podríamos determinar si las células troncales eran efectivamente todas iguales. Y una pregunta científica relacionada y fundamental es qué genes o programas genéticos son importantes para que las células troncales tengan sus características especiales o troncalidad.

Para responder esas preguntas, Melton y sus colegas desarrollaron experimentos para estudiar miles de genes en distintas clases de células troncales y de células maduras, para determinar si existen patrones de actividad genética que son distintivos de las células troncales.

Fuimos muy rigurosos en la elección de los criterios para decidir qué células troncales observar, eligiendo solamente aquellas que todos pensaban eran, en efecto, células troncales, dijo Melton. Los científicos compararon células troncales embrionarias, células troncales nerviosas y células troncales

hematopoyéticas todas de ratón. Los investigadores compararon los patrones de actividad génica de las células troncales con la actividad génica exhibida por las formas diferenciadas de esas células, incluyendo células de cerebro adulto y células de la médula ósea. Sus estudios identificaron genes específicos de células troncales que eran distintos de aquellos involucrados en el crecimiento normal de células maduras.

Los investigadores realizaron sus estudios primero aislando el ARN mensajero (ARNm) de las células. La presencia de ARNm indica que los genes son expresados. Entonces utilizaron arreglos de ADN que contenían unos 12.000 genes, para determinar qué genes estaban activos en las células. El análisis estadístico de los resultados ayudó a comprender mejor los programas genéticos utilizados por las células troncales, dijo Melton.

Primero, mostramos que hay un programa genético común entre las células troncales auténticas, dijo Melton. Pero también encontramos que estos tres tipos de células troncales no eran idénticos.

Los investigadores identificaron 216 genes de troncalidad que están activados en cada uno de los tres tipos de células troncales que fueron estudiadas. Una prueba importante de que el análisis era válido, dijo Melton, fue que los genes que estaban enriquecidos en las células troncales incluían a aquellos que se utilizan comúnmente como marcadores para distinguir a las células.

Melton dijo que los genes de troncalidad que encontraron se ajustan a las categorías que reflejan las actividades que las células troncales deben realizar para autorrenovarse y diferenciarse. Por ejemplo, estas células troncales parecen estar altamente enriquecidas en los productos génicos involucrados en el tratamiento de toxinas ambientales, que les permite hacer frente al estrés, dijo Melton. Más allá de eso, parece haber genes sobrerregulados para los receptores que les permiten recibir señales de proteínas extracelulares. Esto podría ser importante para la señalización que hace que las células comiencen a diferenciarse.

A pesar de que los científicos encontraron que las células troncales eran genéticamente distintas unas de otras, había diferencias interesantes entre las células troncales y sus contrapartes diferenciadas. Fue una agradable sorpresa encontrar que las células troncales embrionarias y las células troncales nerviosas son mucho más similares entre sí de lo que son con sus contrapartes diferenciadas, dijo Melton. Esto se ajusta a un modelo por defecto que propusimos, que indica que el destino por defecto de las células troncales embrionarias es convertirse en neuronas.

La comparación de las células troncales con sus contrapartes diferenciadas reveló diferencias genéticas que ofrecerán pistas para desarrollar técnicas que induzcan a las células troncales a diferenciarse en células adultas, dijo Melton. Estos resultados proporcionan un punto de partida para ayudar a las personas a pensar cómo hacer que las células troncales se diferencien hacia vías específicas, tales como convertirse en neuronas que podrían rejuvenecer el tejido cerebral perdido debido a enfermedades neurodegenerativas, dijo.

Según Melton, es probable que los resultados ayuden a encontrar nuevos tipos de células troncales. Por ejemplo, todavía nadie ha podido identificar a las células troncales pancreáticas adultas un objetivo central de nuestro laboratorio, dijo. Pero ahora sabemos que si vamos a aislar tales células, debemos buscar a las que expresen muchos de estos genes de troncalidad.

Otro resultado significativo, dijo Melton, fue que los estudios revelaron que las células troncales expresaban una gran cantidad de marcadores de secuencias expresadas que marcan a genes de función desconocida. Para científicos jóvenes, éste descubrimiento es especialmente emocionante porque demuestra que estas células troncales expresan una gran cantidad de genes para los que nadie tiene idea sobre la función de sus productos, dijo. Además, dijo Melton, llevará fácilmente una década el sólo definir las funciones de los genes que hemos definido como característicamente activos en estas células troncales.