

05 DE MAYO DE 2004

## Células pancreáticas productoras de insulina se reemplazan por duplicación

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), en la Universidad de Harvard, han descubierto que las células pancreáticas beta productoras de insulina que están afectadas en la diabetes tipo 1 se reemplazan mediante la duplicación de células existentes en lugar a través de la diferenciación de células troncales adultas.

A pesar de que los experimentos, realizados con ratones, no eliminan la posibilidad de que haya células troncales adultas en el páncreas, los investigadores dicen que sugieren fuertemente que células troncales embrionarias o células beta maduras podrían ser la única forma de generar células beta para ser utilizadas en terapias de reemplazo celular para tratar la diabetes.

El equipo de investigación, que fue conducido por el investigador del HHMI, Douglas A. Melton, en la Universidad de Harvard, publicó sus resultados en un artículo de investigación publicado en el número del 6 de mayo de 2004, de la revista *Nature*. Entre los coautores de Melton se encuentran Yuval Dor, Juliana Brown y Olga I. Martinez, todos de Harvard.

En cultivo de células, las células troncales embrionarias (ES, por sus siglas en inglés) conservan las características de las células embrionarias indiferenciadas. Las células ES tienen la capacidad de generar todos los tipos de células que se encuentran en un organismo adulto. Uno de los interrogantes más ardientemente debatidos de la biología es si las células troncales adultas, que se aíslan de sangre, piel, cerebro y otros órganos, tienen la misma capacidad de desarrollo que las células ES.

Los investigadores han sabido por cierto tiempo que las células ES pueden dar lugar a células pancreáticas beta durante el desarrollo. “Pero el interrogante que más nos ha interesado es lo que sucede en el tejido pancreático maduro para que se mantenga el páncreas y se regenere”, dijo Melton. “Estudios anteriores habían sugerido que hay fuentes de células troncales adultas que podrían originar células beta. Sin embargo, esos estudios habían dependido en gran parte de ‘fotos’ histológicas de tejidos”. Esas fotos sólo pueden sugerir el origen “geográfico” de nuevas células beta y no la identidad de las células de las cuales se originan, indicó Melton.

Melton y sus colegas sabían que finalmente podrían terminar con tales interrogantes si podían marcar las células beta de tal forma que pudieran determinar inequívocamente si las nuevas células estaban hechas de células beta existentes o de un depósito distinto de células troncales. Para estos estudios, inventaron una técnica “rastreadora de linaje genético” que incluyó el diseño de un ratón cuyas células beta tuvieran un marcador genético indicador que se pudiera activar administrándole a los ratones la droga tamoxifeno.

La lógica de la técnica es relativamente directa: Cuando los investigadores administran tamoxifeno a los ratones adultos, pueden seguir fácilmente el marcador para determinar si es heredado por generaciones subsecuentes de células beta. Si es heredado, entonces las células que expresan el marcador serán descendientes de las células beta preexistentes.

Cuando los investigadores aplicaron su técnica a los ratones, descubrieron que todas las células beta nuevas que examinaron -ya sea que se presentaran en el proceso usual de renovación o durante la regeneración posterior a la extirpación parcial del páncreas- eran generadas a partir de células beta preexistentes. Según Melton, el descubrimiento resalta una capacidad de las células beta que era mayormente desconocida.

“Nadie ha prestado realmente mucha atención a la capacidad replicativa de las células beta”, dijo. “Y este trabajo demuestra que las células tienen una capacidad proliferativa significativa que podría ser clínicamente útil”.

Según Melton, los descubrimientos podrían tener aplicaciones en el desarrollo de tratamientos para la diabetes tipo 1, enfermedad que destruye las células beta. “Si tales personas tienen células beta residuales, estos resultados sugieren que una dirección clínica útil sería encontrar una forma de mejorar la capacidad proliferativa de esas células beta, para restaurar la producción de insulina en tales pacientes”.

“Por el otro lado, si a los diabéticos tipo 1 no les queda ninguna célula beta, entonces estos resultados sugieren que la única fuente de nuevas células beta probablemente sean las células troncales embrionarias, porque no parece haber células troncales adultas involucradas en la regeneración”.

Melton enfatizó que aunque los resultados de su grupo no pueden eliminar la existencia de células troncales adultas productoras de células beta, “hacen que sea más difícil demostrar su existencia. En estos experimentos, no encontramos ninguna evidencia de la existencia de células troncales pancreáticas adultas”, dijo.

La técnica rastreadora de linaje genético ideada por el grupo de Melton es una herramienta que ahora se puede utilizar para rastrear el origen de las células involucradas en el mantenimiento y la reparación de otros tipos de tejido. Melton y sus colegas ya están utilizando la técnica para determinar el

origen de nuevas células en tejido pulmonar. Y debiera ser posible aplicar la técnica para comprender el origen de las células cancerígenas en tumores o para entender la función de las células troncales en tales malignidades, dijo Melton.