

15 DE AGOSTO DE 2002

Nuevos descubrimientos modifican la comprensión de las células troncales adultas

Unos investigadores han encontrado células troncales nerviosas en el sistema nervioso periférico de animales adultos, lugar donde se pensaba no existían. Los estudios muestran que las propiedades intrínsecas de las células troncales nerviosas varían según la región del sistema nervioso periférico en la cual se encuentran las células.

Conjuntamente, estos resultados, que fueron publicados en dos artículos en el número del 15 de agosto de 2002, de la revista *Neuron*, sugieren que para poder usar las células troncales para regenerar el tejido dañado del sistema nervioso periférico (SNP), los investigadores deberán hacer coincidir el origen de la célula troncal con el tejido específico que intenten reparar.

Las células troncales son células progenitoras inmaduras que dan lugar a células más especializadas que forman tejidos y órganos. Las células troncales nerviosas dan lugar al sistema nervioso. Aunque se han logrado grandes progresos en la comprensión de las propiedades de las células troncales, recién comenzamos a comprender cómo se regulan esas funciones, dijo el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Sean J. Morrison, quien se encuentra en la Universidad de Michigan.

Morrison y sus colegas han estado estudiando la biología de la célula troncal en el contexto del desarrollo neuronal y del desarrollo de las células sanguíneas. Los estudios publicados en *Neuron* se centraron en las células troncales de la cresta neural (CTCN), que se llaman así porque durante el desarrollo embrionario, emigran del tubo neural y dan lugar a varios tejidos distintos, como el sistema nervioso periférico.

Morrison y sus colegas decidieron estudiar las CTCN en animales adultos porque sus estudios en embriones de rata revelaron que las células estaban presentes en etapas más tardías de desarrollo, de lo que pensaban era posible. La idea de que estas células se encontraran en el sistema nervioso periférico iba en contra de las opiniones predominantes, dijo Morrison.

Trabajos previos sobre el sistema nervioso periférico sugerían que las células troncales de la cresta neural se diferenciaban durante el desarrollo fetal, dijo. Se creía firmemente que no existían células troncales de la cresta neural en el

sistema nervioso periférico adulto. Sin embargo, se ha sabido por algún tiempo que existen células troncales en el sistema nervioso central adulto. Pero se pensaba que el SNC era un ambiente más dinámico, donde las células troncales y la neurogénesis podían persistir a lo largo de la vida adulta, por lo menos en ciertas ubicaciones.

Continuando con su trabajo, el grupo de Morrison aisló CTCN del tejido intestinal de ratas adultas, hicieron cultivos de esas células y después las introdujeron en nervios de pollos para explorar las propiedades de las CTCN. Estos estudios demostraron que las CTCN se autorrenuevan y son multipotentes, lo que quiere decir que son capaces de diferenciarse en neuronas y en células gliales de sostén. Estas células adultas tenían la mayoría de las propiedades de las CTCN embrionarias, pero no podían convertirse en neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas, dos tipos de células en las que se pueden convertir las CTCN embrionarias.

Este descubrimiento fue significativo porque algunas personas asumían que las células troncales adultas tenían las mismas propiedades que las células troncales fetales, dijo Morrison. Pero el trabajo realizado con células troncales que forman la sangre sugirió todo lo contrario que a pesar de que las células troncales adultas se autorrenuevan y son multipotentes, cambian sus propiedades de ciertas formas. Pierden la capacidad de hacer ciertos subtipos de células que se hacen sólo durante el desarrollo fetal. Y en el SNP, las neuronas serotoninérgicas y las neuronas noradrenérgicas se hacen sólo durante el desarrollo fetal, lo que sugiere que las CTCN experimentan cambios perinatales que son análogos a los de las células troncales que forman la sangre.

Según Morrison, todavía se necesita mucho más trabajo para entender completamente las células troncales adultas y si algún día éstas pueden tener aplicaciones clínicas. Todavía no sabemos si estas células existen en seres humanos, dijo. Y no sabemos lo que hacen normalmente en el intestino. Pero estos resultados abren la posibilidad de la existencia de células troncales que podrían utilizarse en la reparación del SNP, sin necesidad del transplante de células exógenas. Esto abre un nuevo espectro de oportunidades terapéuticas que ni siquiera pensábamos estaban disponibles.

En un grupo de experimentos relacionados, Morrison y sus colegas aislaron CTCN del intestino y del nervio ciático de embriones de rata. Luego, estudiaron cómo las células de estos dos tejidos distintos respondían a las distintas señales reguladoras, en un intento por develar si existían diferencias intrínsecas entre las células.

En el pasado, se sostenía que las distintas regiones del sistema nervioso eran diferentes porque estaban en ambientes diferentes, dijo Morrison. Se ha llegado al punto de argumentar que podría haber un solo tipo de célula troncal nerviosa dentro del SNC, como si la misma célula troncal fuera un comodín.

Morrison y sus colegas desarrollaron una técnica que les permitía comparar las células recién aisladas en una misma etapa de desarrollo y antes de haber

sido cultivadas. Esta técnica les permitió estudiar las células antes de que fueran expuestas a productos químicos presentes en los cultivos de células, que podrían eliminar las propiedades intrínsecas de las células.

Sus estudios revelaron diferencias intrínsecas en los dos tipos de CTCN. Las CTCN del intestino eran más responsivas a las señales químicas que producen la diferenciación en neuronas, y las CTCN del nervio ciático eran más responsivas a las señales que producían las células gliales. Cuando los investigadores trasplantaron las células a nervios de pollo en desarrollo, las CTCN del intestino sólo hicieron neuronas y las células del nervio ciático sólo produjeron células gliales.

Según Morrison, la teoría que se deriva es que las células troncales dependen de una combinación de propiedades intrínsecas y de señales ambientales para convertirse en las poblaciones distintas de células adultas que se observan en el sistema nervioso.

Las implicaciones clínicas de estos resultados podrían ser importantes, dijo. Quienes han intentado utilizar células troncales nerviosas de forma terapéutica han tendido a pensar que cualquier célula troncal que hace una neurona les serviría, y que lo único que se necesita son las condiciones de cultivos adecuadas. Pero nuestro descubrimiento de que las células troncales de las distintas regiones del sistema nervioso periférico tienen diferencias intrínsecas en su capacidad de responder a factores y su capacidad de producir distintos tipos de células, sugiere que es realmente importante hacer coincidir el origen de la célula troncal con el trabajo terapéutico que se está intentando realizar.

El equipo del laboratorio de Morrison que realizó estos estudios fue conducido por la estudiante de doctorado Genevieve Kruger y por la Asistente de Investigación Suzanne Bixby, e incluyó a la estudiante de doctorado Nancy Joseph y a los becarios postdoctorales Jack Mosher y Toshihide Iwashita.