

15 DE AGOSTO DE 03

Defectos en las células troncales subyacen a un trastorno genético común

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto que la enfermedad de Hirschsprung, uno de los trastornos genéticos más comunes, se debe a un defecto que impide que las células troncales nerviosas formen los nervios que controlan el intestino grueso.

La enfermedad de Hirschsprung tiene una frecuencia de un caso cada 5.000 nacidos vivos y causa un trastorno potencialmente fatal que impide el transporte apropiado del alimento a través del intestino. Los nuevos resultados sugieren que algún día sería posible corregir la enfermedad trasplantando células troncales nerviosas de una parte distinta del intestino.

Las células troncales de la cresta neural (CTCN) son células que al madurar se convierten en neuronas y células nerviosas de sostén que se encuentran en el intestino. Los estudios proporcionan importantes pistas generales sobre el control de las células troncales -células inmaduras que pueden convertirse en células nerviosas y en otras células-. A pesar de que las características de las células troncales se han estudiado extensamente, se sabe relativamente poco sobre la forma en la que se regulan durante el desarrollo.

"Hemos encontrado el mecanismo por el cual un tipo de mutación impide la función de las células troncales de la cresta neural, que dan lugar al sistema nervioso entérico."

- Sean J. Morrison

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) [Sean J. Morrison](#), el asociado del HHMI Toshihide Iwashita y la estudiante de doctorado Eve Kruger en la Universidad de Michigan, publicaron sus resultados en el número del 15 de agosto de 2003, de *Science*.

“Se han identificado algunas de las mutaciones genéticas que causan Hirschsprung, pero sólo explican cerca de la mitad de los casos”, dijo Morrison. “Nuestro trabajo identifica nuevos genes cuyas mutaciones podrían subyacer a la enfermedad. Hemos encontrado el mecanismo por el cual un tipo de mutación impide la función de las células troncales de la cresta neural, que dan lugar al sistema nervioso entérico”.

Los investigadores comenzaron realizando una comparación global entre los genes que se expresan en fetos enteros de ratón y los genes que sólo se expresan en las CTCN del intestino fetal. Para realizar esta comparación, aplicaron extractos de ARN de las dos fuentes a microarreglos, o “chips de genes”, que son arreglos de miles de sondas genéticas que pueden indicar la actividad de genes específicos. Utilizando este proceso, los investigadores encontraron que los diez genes que se encontraban más altamente expresados en las CTCN del intestino con relación al feto entero, incluían a cuatro que ya habían sido relacionados con la enfermedad de Hirschsprung en seres humanos.

“Este descubrimiento fue interesante porque dado que cuatro de nuestros diez genes principales ya habían sido relacionados con la enfermedad de Hirschsprung, una hipótesis atractiva es que algunos de los otros genes que encontramos sobreexpresados también podrían causar el trastorno cuando sufren mutaciones”, dijo Morrison.

Estudios subsecuentes de Morrison y sus colegas se centraron en la comprensión de la función de uno de los genes identificados, llamado *Ret*. Eligieron a *Ret* porque se sabe que codifica para una proteína receptora que les permite a las células troncales responder a una proteína neuronal guía llamada GDNF (por sus siglas en inglés que significan “factor neurotrófico derivado de células gliales”). Ya se había demostrado que mutaciones en *Ret* o en genes *GDNF* causan la enfermedad de Hirschsprung en seres humanos y en ratones, dijo Morrison.

Utilizando marcadores de anticuerpos y cultivos de CTCN, los investigadores confirmaron que las proteínas Ret se expresaban en la superficie de las células troncales y que se requería el receptor Ret para la migración de las células troncales en respuesta a GDNF en cultivo.

Para probar si la pérdida de *Ret* evitaba la migración normal de CTCN en el intestino, los investigadores observaron el comportamiento de las CTCN en el intestino de ratones que carecían de Ret. Estos experimentos revelaron una disminución dramática de la migración de CTCN en el intestino de los animales.

“Hasta la realización de este trabajo, lo que faltaba saber era si estas vías moleculares actuaban dentro de las células troncales de la cresta neural para promover la migración”, dijo Morrison. “Nuestro descubrimiento de que estas vías están expresadas en las células troncales de la cresta neural y de

que regulan la función de las células, proporciona un locus celular para que se estudie directamente la forma en la que interactúan estas vías”.

Morrison también especuló que la investigación podría tener implicancias para corregir el defecto genético que subyace a la enfermedad de Hirschsprung. “Nuestros resultados sugieren que en las personas con mutaciones en *Ret*, la razón principal por la cual el sistema nervioso entérico no se forma a partir de la parte posterior del tracto digestivo embrionario se debe a que simplemente las células troncales de la cresta neural nunca emigran a la parte posterior del tracto digestivo. Quizás podamos evitar ese defecto migratorio tomando células troncales de la parte delantera del tracto digestivo, ampliándolas en cultivo y después trasplantándolas a la parte posterior del tracto digestivo”.

Morrison enfatizó que los resultados demuestran el valor de una metodología relativamente nueva que utiliza microarreglos para identificar genes activados y después anularlos en ratones para determinar la forma en la que esos genes regulan la función de las células troncales. “Pensamos que esto representa una combinación poderosa para lograr importantes descubrimientos sobre las causas de otros tipos de defectos de nacimiento o de otros tipos de enfermedades”, dijo.