

01 DE JULIO DE 05

Receptores SLAM ayudan a la identificación de células troncales

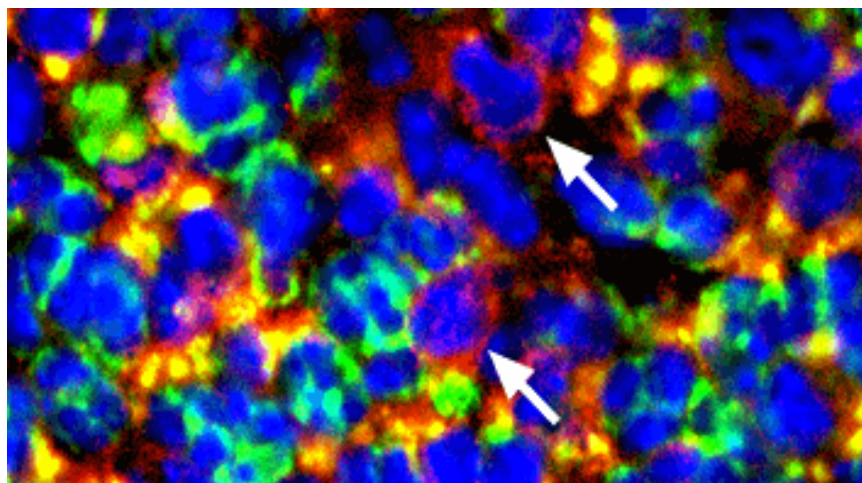


Image Title: La imagen muestra dos células troncales hematopoyéticas en una sección del bazo (flechas). El marcador de célula troncal CD150 está en rojo, las células hematopoyéticas maduras están teñidas de verde y el azul muestra los núcleos de todas las células. - Cortesde Sean Morrison, HHMI en la Univergiana de Michigan.

Unos investigadores han desarrollado una técnica simple para identificar células troncales hematopoyéticas, o de formación de sangre, utilizando un conjunto de marcadores característicos que las células exhiben en su superficie. La elucidación de este código característico de células troncales representa la primera vez que los investigadores han podido identificar células troncales específicas mediante la observación de marcadores de superficie tomados de una única familia de genes.

Las células troncales son células inmaduras que pueden formar una variedad de células adultas. En este caso, las células troncales hematopoyéticas pueden convertirse en todos los tipos de células sanguíneas e inmunitarias que ya se están utilizando terapéuticamente para restaurar el sistema hematopoyético dañado de pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia. La nueva técnica para identificar las células troncales hematopoyéticas (HSC, por sus siglas en inglés) les permitirá a los científicos determinar el lugar en el que

están situadas las células troncales en los tejidos de formación de sangre y rastrear las vías de desarrollo que estas células troncales toman a medida que se convierten en células sanguíneas. Si los estudios de los investigadores en ratones se pueden aplicar a las células troncales de formación de sangre de seres humanos, la técnica podría permitir trasplantes de células troncales más seguros, lo que se lograría al mejorar la purificación de las células troncales antes del trasplante, dijeron los científicos. Sean J. Morrison, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Michigan, condujo el equipo de investigación, que publicó sus resultados en el número del 1 de julio de 2005, de la revista *Cell*. Otros miembros del equipo incluyeron a los estudiantes de doctorado Mark Kiel y Omer Yilmaz así como al estudiante postdoctoral Toshihide Iwashita del laboratorio de Morrison. Otro coautor del artículo es de Facultad de Medicina de Harvard. El método desarrollado por Morrison y sus colegas puede ayudar a distinguir distintos tipos de progenitores de formación de sangre utilizando las diferencias de expresión de los miembros de una familia de receptores proteicos muy similares, llamados receptores de la familia SLAM. Los receptores se encuentran en la superficie de la membrana celular y detectan señales químicas externas y traducen esas señales a respuestas celulares. Según Morrison, se sabía que miembros específicos de la familia SLAM se expresaban en las células sanguíneas blancas y que cumplían un papel en su función. Sin embargo, no se sabía que los miembros específicos de la familia SLAM podían ser utilizados para distinguir las HSCs de otros tipos de células progenitoras. Hasta este momento, el problema de utilizar proteínas de superficie celular para identificar las HSCs ha sido que las combinaciones de tales marcadores han sido complejas y difíciles de manejar, dijo Morrison. En sus análisis de proteínas SLAM en HSCs, los investigadores encontraron que podían distinguir a las HSCs por la presencia o ausencia de algunos miembros específicos de la familia SLAM. Esto proporcionó una forma más simple y más robusta de identificar a las HSCs. Los investigadores demostraron que los marcadores SLAM de HSCs parecían ser universales en ratones, mostrando que distinguían las HSCs de distintas cepas genéticas de ratones, lo que indica una diferencia con otros marcadores de HSCs que se han utilizado previamente. Los científicos también encontraron que los marcadores SLAM distinguían las HSCs en ratones cuyos sistemas inmunes habían sido activados, o movilizados, por activadores inmunes llamados citoquinas.

“Dado que estos miembros de la familia SLAM están expresados diferencialmente de forma tan precisa, ahora podemos purificar las HSCs de forma mucho más simple y, en algunos casos, de forma mucho más rigurosa”, dijo Morrison. “Los marcadores SLAM que hemos identificado funcionan en cada caso que hemos estudiado hasta ahora -distintas cepas de ratón, ratones ancianos, ratones jóvenes, ratones activados por citoquinas y ratones no activados-. Utilizando esta simple combinación de marcadores, hemos alcanzado niveles de pureza muy altos en estas células”, dijo Morrison. La simplicidad de la técnica permitió a los investigadores marcar los marcadores SLAM para rastrear la localización de las HSCs hasta sus “nichos” en los tejidos. Los nichos son “microambientes” de células de

soporte en los cuales las células troncales sanguíneas son inducidas por señales químicas para producir células sanguíneas maduras, mediante un proceso llamado hematopoyesis.

"Estos estudios sugieren que el endotelio vascular podría ser generalmente importante en la creación de nichos de células troncales en una variedad de tejidos distintos."

- Sean J. Morrison

“Un impedimento importante para comprender la hematopoyesis ha sido la incapacidad de identificar estos nichos”, dijo Morrison. “Por lo tanto, antes necesitábamos utilizar combinaciones muy complicadas de marcadores para purificar rigurosamente las células troncales -lo que es demasiado complicado para teñir secciones de tejido-”.

Utilizando tinciones de anticuerpos que revelaban marcadores SLAM, los investigadores pudieron visualizar en qué lugar de la médula ósea y del bazo se ubicaban las HSCs. Encontraron que la mayoría de las HSCs emigraba a vasos sanguíneos minúsculos de la médula ósea y del bazo llamados sinusoides, donde las HSCs permanecían en contacto con las células endoteliales que rodean a estos sinusoides.

“Este descubrimiento sugiere que la mayoría de las células troncales se mantiene la mayor parte del tiempo gracias a su interacción con estas células endoteliales sinusoidales; lo que implica que las células endoteliales sinusoidales pueden segregar factores que ayudan a mantener a las células troncales o a regular su función”, concluyó Morrison. Tales descubrimientos ofrecen pistas importantes sobre la función de tales células endoteliales en el mantenimiento de las HSCs, dijo. En términos generales, se ha descubierto que células del endotelio vascular similares proporcionan tales nichos en el sistema nervioso y en otros tejidos, dijo Morrison. “Estos estudios sugieren que el endotelio vascular podría ser generalmente importante en la creación de nichos de células troncales en distintos tejidos; y ese endotelio sinusoidal, que es una forma especializada de endotelio que sólo se encuentra en tejido hematopoyético, podría ser especializado para apoyar el mantenimiento de las HSCs”, dijo Morrison. La presencia de las HSCs en tal endotelio ayuda a explicar un misterio sobre la forma en la que las células troncales -que se fabrican en la médula ósea- pueden entrar en la corriente sanguínea a los pocos minutos de ser tratadas con ciertas drogas. “Nuestros datos sugieren que la razón por la que las células troncales pueden entrar en la circulación tan rápidamente podría ser que al menos un subconjunto de ellas se encuentra justo encima de los sinusoides que utilizarían para entrar a la circulación”, dijo Morrison. Estos descubrimientos sólo representan el comienzo de nuevas líneas de investigación en la biología de las células troncales, que se puede

realizar utilizando los marcadores SLAM, dijo Morrison. Los investigadores ahora pueden utilizar técnicas de procesamiento de imágenes para explorar de forma precisa la forma en la que las HSCs interactúan con las células nicho de soporte y aislar las señales químicas de estas células que regulan su mantenimiento y activan su maduración. Morrison dijo que estudios futuros tendrán como objetivo el determinar la función de la familia de receptores SLAM. Los investigadores también explorarán si otros miembros de la familia SLAM también pueden ser utilizados para identificar células troncales. Y utilizarán su técnica para identificar a las células que crean nichos de células troncales y las señales químicas que segregan. Con respecto a las aplicaciones clínicas, Morrison dijo que “el gran interrogante es si estos receptores de la familia SLAM están expresados diferencialmente en las HSCs humanas. Si lo están, su uso podría mejorar dramáticamente la pureza de las HSCs aisladas, como ha ocurrido en nuestros estudios en ratón. Tal mejora en la pureza podría mejorar la seguridad y la eficacia de los trasplantes de HSCs. Pensamos que estos marcadores también podrían estar expresados en las HSCs humanas, y ahora estamos estudiando esa posibilidad”, dijo.