

18 DE AGOSTO DE 2005

Científicos encuentran un interruptor que renueva las células troncales productoras de esperma

Unos investigadores han descubierto un interruptor genético que es clave en la regulación de la autorrenovación de células troncales productoras de esperma. Los ratones que fueron diseñados genéticamente para que carecieran del interruptor agotaron rápidamente sus células troncales productoras de esperma, lo que hizo que no pudieran producir esperma.

Los investigadores dijeron que su descubrimiento ofrece nuevas oportunidades para explorar la forma en la que se regula la espermatogénesis en mamíferos.

"Cuando realizamos los análisis estándares para encontrar los efectos que causa esta anulación de ERM, sin embargo, el fenotipo más llamativo que encontramos fue una esterilidad muy rápida que se presentó en todos los machos."

— **Kenneth M. Murphy**

Un gran equipo de investigación conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Kenneth Murphy publicó sus resultados en el número del 18 de agosto de 2005, de la revista *Nature*.

Murphy y sus colegas en la Facultad de Medicina de la Universidad Washington, en St. Louis, realizaron los estudios en colaboración con investigadores de la Universidad de Illinois, en Urbana-Champaign, Genentech, la Universidad Estatal de Washington, la Facultad de Medicina de la Universidad Texas Southwestern, la Universidad de Basel, el Instituto Friedrich Miescher en Suiza, la Universidad McMaster, la Facultad de Medicina de la Universidad de Southern Illinois y la Universidad de Dayton.

Mediante sus estudios, los investigadores intentaron comprender la función del interruptor, que se llama ERM, en las células de Sertoli. Estas células

forman un “nicho” de apoyo crítico para las células troncales espermatogoniales. Los nichos son microambientes que proveen a las células troncales de un apoyo físico y de otros factores de sustentación que ayudan a su desarrollo y funcionamiento apropiados. Las células troncales son células precursoras inmaduras que se dividen para formar células hijas, una de las cuales se convierte en una célula madura, mientras que la otra “se autorrenueva” para mantener su identidad como célula troncal capaz de sustentar más proliferación.

“A pesar de que se sabía que las células de Sertoli son células nicho en los túbulos seminíferos, no se sabía mucho sobre sus características específicas y la señalización que proporcionaban”, dijo Murphy. No se sabía que ERM -miembro de una gran familia de factores de transcripción que controlan la expresión génica- ayudaba a controlar el nicho de la célula troncal, dijo.

Murphy y sus colegas obtuvieron la primera pista sobre la función de ERM en la espermatogénesis cuando crearon ratones que carecían del gen para el factor de transcripción. Su intento original era explorar los efectos de anular a ERM en células T del sistema inmune. “Cuando realizamos los análisis estándares para encontrar los efectos que causa esta anulación de ERM, sin embargo, el fenotipo más llamativo que encontramos fue una esterilidad muy rápida que se presentó en todos los machos”, dijo Murphy. “Decidimos que era una excelente oportunidad de investigación, así que la aprovechamos”.

El análisis fisiológico que los científicos realizaron en los ratones reveló que los animales agotaban rápidamente las células troncales necesarias para la espermatogénesis normal. Utilizando varios indicadores, los investigadores determinaron que el gen para ERM está expresado en las células de Sertoli, lo que indica que es probable que tenga una función en el nicho de células troncales espermatogoniales.

Los investigadores realizaron análisis de microarreglos en los testículos de ratones jóvenes para determinar qué genes eran afectados por la pérdida de expresión de ERM. Los microarreglos permiten que los científicos observen la actividad relativa de miles de genes a la vez. Este análisis de microarreglos, que se realizó antes de la pérdida total de epitelio seminífero, reveló que la anulación de ERM reducía la expresión de una pequeña cantidad de genes que estaban expresados específicamente en la espermatogonia -primera célula de la diferenciación espermatogénica-.

“Esto fue realmente interesante porque observamos, en testículos que de otra manera tenían un aspecto normal, una disminución de los factores que se sabía estaban asociados a las células troncales espermatogoniales”, dijo Murphy. “A pesar de que se sabe mucho sobre la espermatogénesis, se sabía más sobre los procesos del interior de la célula espermática misma que de los factores reguladores que actúan desde el exterior de la célula troncal nicho”, dijo. Un estudio más detallado de los túbulos seminíferos de los ratones knock-out reveló que carecían de células troncales incluso antes de que se detectara la obvia depleción de las células espermáticas.

Los investigadores también realizaron análisis de microarreglos para determinar qué genes de las células de Sertoli de los ratones knock-out estaban afectados por la carencia de ERM. Los investigadores determinaron que algunos de los genes desactivados en las células de Sertoli de los ratones ERM knock-out son los mismos que los que están involucrados en la regulación del nicho de la célula troncal hematopoyética que es necesaria para la formación de la sangre, o hematopoyesis. “Esto sugiere que quizás el mecanismo por el cual las células de Sertoli mantienen una identidad de célula troncal espermatogonial, sea similar a los mecanismos que existen en las células troncales hematopoyéticas”, dijo Murphy.

Murphy dijo que el descubrimiento de ERM es importante porque “por lo que sabemos representa el primer regulador transcripcional de un nicho de célula troncal de vertebrados”. Dijo que estudios adicionales de los genes que son controlados por ERM podrían ofrecer nueva información sobre los factores, en gran parte desconocidos, que regulan la producción y el desarrollo de células troncales espermatogoniales.