

21 DE OCTUBRE DE 04

## Poniéndole freno a las células troncales sanguíneas

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto la primera molécula reguladora que le pone freno a la proliferación de células troncales sanguíneas. La molécula también preserva la integridad de esas células troncales y les permite producir células sanguíneas funcionales durante un largo período de tiempo.

Las células troncales sanguíneas son células inmaduras que mantienen la producción de sangre a largo de la vida. Los investigadores esperan que su descubrimiento mejore el conocimiento sobre la forma en la que se regula la producción de células sanguíneas.

Irónicamente, la misma molécula, llamada factor de crecimiento independiente 1 (Gfi-1, por sus siglas en inglés), actúa como un acelerador del crecimiento en células inmunes, lo que enfatiza la importante función que desempeña el contexto celular en la regulación de las células troncales.

---

"Dado que esta proteína se encuentra en muchos tipos diferentes de células y que puede realizar distintas funciones en células diferentes, es un llamado de atención que la célula troncal sea muy versátil."

- **Stuart H. Orkin**

---

Este descubrimiento ofrece valiosa información para los investigadores que intentan producir células troncales para su utilización en terapia, dijo el autor senior del estudio, Stuart Orkin, del Instituto Médico Howard Hughes. Los científicos están trabajando para utilizar un conjunto de células troncales con el fin de hacer crecer células especializadas maduras que podrían regenerar la piel dañada o enferma, el cerebro, el corazón u otros órganos.

“Investigadores en busca de genes importantes en células troncales piensan muy a menudo que tales genes tienen que ser específicos de las células

troncales, lo que no es necesariamente cierto”, dijo. “Dado que esta proteína se encuentra en muchos tipos diferentes de células y que puede realizar distintas funciones en células diferentes, es un llamado de atención que la célula troncal sea muy versátil”, dijo Orkin.

Los investigadores publicaron sus resultados en el número del 21 de octubre de 2004, de la revista *Nature*. El artículo fue publicado con anterioridad en una publicación adelantada en Internet de *Nature*. El autor principal del artículo fue Hanno Hock del laboratorio de Orkin en el Instituto para el Cáncer Dana-Farber, el Hospital de Niños, en Boston, y la Facultad de Medicina de Harvard.

Antes de emprender sus experimentos, el grupo de Orkin sabía de la existencia de proteínas reguladoras que activan la proliferación de las células troncales hematopoiéticas, o de formación de sangre. Estudios anteriores habían revelado que Gfi-1 funcionaba como un promotor de crecimiento en las células T del inmune sistema.

“En ese contexto, se sabía que Gfi-1 promovía el ciclo de las células T que se vuelven malignas”, dijo Orkin. “Pero nuestros experimentos demostraron lo opuesto en las células troncales hematopoiéticas -que pone el freno-”.

En sus estudios, Hock, Orkin y sus colegas produjeron ratones que carecían de un gen funcional para Gfi-1 y estudiaron la forma en la que la pérdida de ese gen afectaba la producción de sangre. Sus estudios demostraron que la anulación de *Gfi-1* producía un conjunto complejo de efectos.

“Los ratones jóvenes presentaban una proliferación normal o elevada de células sanguíneas”, dijo. “Pero a medida que envejecían, comenzaban a perderlas porque toda la integridad del sistema de células troncales parecía depender de la expresión de esta proteína. Nuestras evidencias sugieren que si se quita este freno y las células ciclan demasiado, se pueden agotar a sí mismas”.

Los investigadores también trasplantaron las células troncales de los ratones Gfi-1 negativos en animales en los cuales las células troncales sanguíneas habían sido eliminadas por irradiación. Este experimento intentó revelar las propiedades de las células Gfi-1 negativas en un contexto neutral sin otras células de formación de sangre. Los investigadores también realizaron experimentos de competición en los cuales introdujeron células Gfi-1 negativas y células troncales normales en los ratones receptores irradiados. Ambos tipos de experimentos confirmaron la función de Gfi-1 como freno, dijo Orkin.

“Observamos que si sólo se trasplanta las células Gfi-1 negativas, se logra la formación de sangre en el receptor, lo que es similar a lo que observamos en ratones mutantes. Pero si se introduce casi cualquier número de células competidoras, es decir células normales, simplemente no pueden competir.

Probablemente no tengan el freno adecuado y tal vez se agoten a sí mismas”. De forma semejante, cuando los investigadores produjeron ratones quiméricos que contenían células de ratones Gfi-1 negativos y normales, las células negativas tendían a desaparecer del sistema de formación de sangre.

Luego, los investigadores estudiaron la actividad de las células Gfi-1 negativas, confirmando que sin el freno, las células proliferan excesivamente, “así que el sistema está funcionando a máxima velocidad, pero sin embargo no puede hacer células eficaces”, dijo Orkin. Cuando los científicos midieron la actividad de algunos de los otros componentes de la maquinaria de proliferación celular, encontraron evidencia de la proliferación acelerada.

“Por lo tanto, nuestra conclusión es que este es un freno importante del sistema, que no conocíamos previamente”, dijo Orkin. “Y también destaca el hecho de que una proteína podría tener funciones absolutamente distintas en términos de control del ciclo celular, dependiendo del contexto celular. En células T linfoides, Gfi-1 parece impulsar la proliferación, pero en el contexto de la célula troncal parece hacer lo contrario”.

A pesar de que los resultados no tienen relevancia clínica directa, dijo Orkin, “cualquier cosa que podamos aprender sobre la forma de regular las células troncales es muy importante para el desarrollo de metodologías para amplificar células troncales *in vitro*, lo que es clave para su uso terapéutico”.

El último descubrimiento indica que Gfi-1 es un freno regulador importante en células troncales sanguíneas crecidas en aislamiento, pero no revela la vía de control por la cual funciona, dijo Orkin. Su grupo está planeando estudios adicionales que espera revelen la vía de control.