

13 DE JULIO DE 04

## La mosca de la fruta ayudará al estudio de la sangre

Los investigadores han descubierto un gen de la mosca de la fruta que ayuda a la supervivencia de las células sanguíneas en desarrollo. Dado que el gen muestra una increíble semejanza con una familia de genes correspondiente en mamíferos, incluso en seres humanos, los científicos especulan que la mosca de la fruta podría proporcionar un modelo mucho más simple en el cual estudiar la formación de las células sanguíneas. Entre otras cosas, esto les permitirá a los investigadores estudiar la forma en la que genes aberrantes activan la prolongación de la supervivencia de las células sanguíneas que resulta en ciertas leucemias.

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Norbert Perrimon, quien se encuentra en la Facultad de Medicina de Harvard, publicaron sus resultados en el número del 13 de julio de 2004, de la revista *Developmental Cell*. Otros coautores son del Laboratorio Europeo de Biología Molecular, en Alemania.

Los investigadores estudiaron un gen de la mosca de la fruta *Drosophila* que codifica para una molécula receptora llamada receptor PDGF/VEGF (PVR). PDGF (por sus siglas en inglés que significan factor de crecimiento derivado de plaquetas) y VEGF (por sus siglas en inglés que significan factor de crecimiento endotelial vascular) son moléculas de señalización que, cuando están unidas a su receptor, promueven el crecimiento celular.

---

"Nuestros estudios en moscas con mutaciones de función disminuida en PVR demostraron que los efectos se deben sólo en parte a defectos en la migración. De hecho, la mayoría de los efectos se deben a un problema en la supervivencia celular."

- Katja Brückner

---

Como otros receptores, la proteína PVR se encuentra en las membranas de las células y traduce las señales externas a cambios en la maquinaria celular. Está presente en la superficie de las células sanguíneas llamadas macrófagos, que remueven células muertas y patógenos englobándolos y digiriéndolos mediante un proceso llamado fagocitosis. Según los investigadores, en base a estudios realizados por otros investigadores, el gen PVR había sido considerado como un gen clave en el sistema de formación de sangre, o hematopoyético, de la mosca.

En sus estudios, los investigadores aislaron moscas mutantes y estudiaron el efecto que tenía el desactivar a PVR en la línea de células sanguíneas de la mosca utilizada. La primera autora del artículo, Katja Brückner, del laboratorio de Perrimon, dijo: "Estudios anteriores de PVR se habían centrado en su función de gobernar la migración de las células sanguíneas embrionarias al lugar apropiado en el embrión. Pero nuestros estudios en moscas con mutaciones de función disminuida en PVR demostraron que los efectos se deben sólo en parte a defectos en la migración. De hecho, la mayoría de los efectos se deben a un problema en la supervivencia celular".

Los científicos encontraron que las moscas que carecían de PVR tenían grandes agregados de células sanguíneas, que resultaban de fagocitosis canibalística de células sanguíneas moribundas realizada por las células restantes. La cantidad inusualmente grande de células moribundas los llevó a concluir que PVR debía desempeñar una función en la protección de las células sanguíneas contra el proceso "de suicidio celular", llamado apoptosis, que normalmente libera a los organismos de las células que se vuelven defectuosas o que ya no son necesarias para el desarrollo embrionario.

Los investigadores también activaron vías de señalización celular que ellos teorizaban PVR podría activar normalmente, y encontraron que esto restauraba la función normal de las células sanguíneas, incluso en ausencia de PVR. Además, demostraron que la eliminación de la función de PVR aumentaba la muerte celular en una línea de células sanguíneas de *Drosophila*, confirmando de forma independiente sus resultados en moscas.

Según Brückner los resultados de los investigadores ofrecen un nuevo y prometedor modelo para estudiar la hematopoyesis. "Encontramos una semejanza llamativa entre *Drosophila* y los sistemas vertebrados", dijo. "En vertebrados, se sabe que miembros de la gran familia del receptor PDGF/VEGF son importantes para las células troncales hematopoyéticas y para varios linajes durante la diferenciación hematopoyética. Ahora encontramos que en *Drosophila* sucede lo mismo con el único receptor PDGF/VEGF presente en el genoma de *Drosophila*. Esto convierte a *Drosophila* en un sistema genético simple para estudiar los mismos interrogantes en la hematopoyesis".

Un problema importante en el estudio del desarrollo en mamíferos, dijo Brückner, es que éstos poseen múltiples receptores para funciones similares. Así que la anulación de un gen para sólo un receptor de la familia a menudo

no produce efectos definidos. En otros casos, los receptores mamíferos tienen múltiples funciones que no se puedan descifrar fácilmente. En *Drosophila*, la proliferación de células sanguíneas precede a otros eventos en la hematopoyesis, lo que representa una gran ventaja del sistema. La extensa gama de *Drosophila* mutantes y la facilidad para silenciar genes mediante interferencia de RNA (RNAi) en cultivo de células de *Drosophila* ayudarán aún más a tales estudios.

Según Brückner, el sistema de cultivo de células será inestimable para estudios de la amplitud del genoma utilizando RNAi para estudiar los mecanismos de la supervivencia de las células sanguíneas, lo que ofrecerá descubrimientos aplicables a estudios en moscas y en mamíferos enteros.

Los paralelos entre la hematopoyesis de la mosca y de vertebrados ofrecen el potencial de un sistema altamente útil para estudiar ciertas leucemias, dijo Brückner. "Por ejemplo, se sabe que más de un tercio de las leucemias mieloides agudas y algunos casos de leucemias mieloides crónicas presentan una sobreactivación de los receptores PDGF/VEGF", dijo. "Y esas mutaciones son necesarias para producir todo el fenotipo maligno de la leucemia, incluyendo la proliferación y/o la supervivencia de las células. Así que para tales leucemias, es importante entender el mecanismo de acción de estos receptores y de otros genes asociados con la enfermedad".

El sistema simplificado de *Drosophila* también permitirá estudiar la supervivencia celular de forma independiente a la proliferación, para distinguir las funciones de estos dos procesos en las leucemias, dijo Brückner. Por ejemplo, dijo, los investigadores pueden introducir otros genes relacionados con las enfermedades en mutantes de *Drosophila* con PVR inactivados, para determinar si restauran la supervivencia de las células sanguíneas. Tales estudios podrían revelar nuevos blancos de ataques para terapias, dijo.

"Ahora que se están desarrollando muchas terapias moleculares con blancos de ataque determinados, será cada vez más importante distinguir genes relacionados con enfermedades que sirvan de blancos de ataque y determinar si juegan un papel en la proliferación o la supervivencia de las células", dijo.