

25 DE NOVIEMBRE DE 2005

Gusanos que se regeneran ayudan a dilucidar la biología de células troncales

Mediante la utilización de un gusano plano más conocido por su extraordinaria habilidad de regenerar tejido perdido, unos investigadores han identificado un gen que controla la habilidad de las células troncales de diferenciarse en células especializadas. El gen codifica una proteína que es muy similar a la proteína PIWI, que es un regulador importante de las células troncales en organismos que van desde las plantas hasta los seres humanos.

El reemplazo de tejido perdido por lesión o pérdida durante las actividades normales del cuerpo es esencial para la supervivencia de la mayoría de los organismos. El nuevo estudio, publicado en el número del 25 de noviembre de 2005, de la revista *Science*, ayuda a los científicos a comprender la forma en la que las células troncales hacen posible este proceso. La investigación tuvo lugar en la Facultad de Medicina de la Universidad de Utah, fue realizada por el estudiante postdoctoral Peter W. Reddien, quien tuvo una beca Helen Hay Whitney y ahora es Miembro Asociado del Instituto Whitehead para Investigación Biomédica, y fue conducida por el Investigador del Instituto Médico Howard Hughes Alejandro Sánchez Alvarado.

"Esto abarca millones de años de evolución. No obstante, no sabemos exactamente la forma en la que este gen particular está desempeñando su función en ninguno de estos organismos."

— Alejandro Sanchez Alvarado

Las salamandras, el pez cebra y otros organismos son capaces de regenerar partes del cuerpo por completo. Aunque el cuerpo humano no se enfrenta a tales desafíos, está sustituyendo constantemente células perdidas. Por ejemplo, la sangre se renueva, las heridas se curan y el revestimiento de los intestinos se recambia. Sin embargo, en ninguna parte el proceso de regeneración es más dramático que en el gusano plano de agua dulce llamado planaria. Si se corta uno de estos animales por la mitad, una semana después habrá dos gusanos completamente funcionales que han evolucionado a partir de los pedazos. Si se corta un pedazo que es 1/279ma del tamaño del animal,

también volverá a crecer hasta convertirse en un gusano completo.

Los científicos saben que el proceso depende de las células troncales de la planaria adulta conocidas como neoblastos. Al igual que todas las células troncales, los neoblastos tienen la capacidad de desarrollarse en una variedad de tipos de células distintas, lo que significa que se pueden transformar en cualquier tejido que sea necesario después de una lesión, ya sea intestino, piel o cerebro. Incluso en ausencia de lesión, estas células son críticas para mantener sano a un gusano, dado que también son responsables de sustituir el tejido que se ha perdido naturalmente. Los científicos están comenzando a explorar los mecanismos moleculares que controlan las células troncales adultas, por lo tanto, dijo Sánchez Alvarado, es demasiado pronto para saber qué tan similares son estos mecanismos en neoblastos de planaria y en células troncales de otros organismos. “Pero al menos a nivel morfológico general y de funciones biológicas generales, se asemejan bastante”, dijo.

La destrucción de los neoblastos de planaria, que ocurre cuando los científicos exponen al animal a radiación en el laboratorio, es devastadora. “El animal sobrevivirá gracias a sus células diferenciadas”, dijo Sánchez Alvarado, “pero como los tejidos comienzan a cambiarse y no hay células troncales para sustituir tales tejidos, el animal comienza, básicamente, caerse a pedazos. “Se degenera de una forma muy específica, explicó, comenzando con el inicio de la regresión en la punta de la cabeza, seguida por el enrollamiento de los costados del cuerpo. No es sorprendente que los gusanos sin neoblastos también pierdan la habilidad de regenerarse.

Debido a su capacidad de regeneración sin paralelos y las muchas señales ambientales que influyen en la división y diferenciación de los neoblastos, Sánchez Alvarado considera que la planaria es un modelo excelente para descubrir las complejidades de la biología de las células troncales adultas. “Pienso que tienen probablemente mucho que enseñarnos sobre la forma en la que una población de células troncales está siendo regulada *in vivo*, más que en una placa de Petri”, dijo. Por lo tanto, Sánchez Alvarado y sus colegas se propusieron comprender exactamente la forma en la que los neoblastos realizan los notables mantenimiento y la reconstrucción de tejidos diferentes que componen a un gusano plano.

A principios de este año, consiguieron sus primeras pistas cuando desactivaron individualmente a 1.065 de los genes del gusano y encontraron que 240 estaban involucrados en algún aspecto de la regeneración. Lo que es importante, hizo notar Sánchez Alvarado, es que el 85 por ciento de estos genes se encuentran en los genomas de otros organismos, incluyendo a los seres humanos. En el estudio actual, los científicos se centraron en uno de estos genes, llamado *smedwi-2*, que estaba activo en neoblastos en división.

smedwi-2 codifica para una proteína que pertenece a la familia Argonaute/PIWI y que es muy parecida a las proteínas PIWI que se encuentran en las moscas de la fruta. Según Sánchez Alvarado, las proteínas PIWI han resultado tener una función en la regulación de las células troncales de plantas y moscas de la fruta, así como en los seres humanos. “Esto abarca

millones de años de evolución”, dijo. “No obstante, no sabemos exactamente la forma en la que este gen particular está desempeñando su función en ninguno de estos organismos”.

Para descubrirlo, los científicos utilizaron una técnica conocida como interferencia de ARN para desactivar el gen *piwi* de la planaria. Cuando hicieron esto, encontraron que los gusanos tenían los mismos defectos que aquellos cuyos neoblastos habían sido destruidos con radiación -regresión de la cabeza, enrollamiento e inhabilidad de regenerarse- lo que sugirió que el gen era necesario para la función normal del neoblasto.

Los investigadores examinaron la función de *piwi* de forma más detallada y encontraron que cuando amputaban parte de un gusano donde se había desactivado al gen, las células troncales todavía podían detectar la herida. La amputación hacía que se dividieran las células troncales, como en gusanos normales, y las células hijas viajaban hábilmente a la parte del cuerpo donde se necesitaban. Sin embargo, una vez que llegaban, no podían substituir el tejido perdido.

Cuando los neoblastos se dividen, producen al menos dos tipos de células -una copia de la original y una célula que puede convertirse en una célula especializada para reemplazar a una célula que se ha perdido en otra parte del cuerpo-. Los investigadores encontraron que sin *piwi*, las células hijas de esta división no podían diferenciarse en una célula especializada una vez que habían alcanzado su destino. En base a estos resultados, Sánchez Alvarado dijo: “Pensamos que *piwi* está involucrado en realidad en la producción de células hijas que son competentes para restaurar células diferenciadas envejecidas durante la homeostasis así como tejidos que faltan después de la amputación. A diferencia de lo que se cría sobre *piwi* por un tiempo, que era requerido para mantener la célula troncal, pensamos que eso no está sucediendo aquí. Las células troncales están siendo mantenidas por otro mecanismo y es, en cambio, la división de la progenie lo que está siendo afectada”.

Hay una cierta evidencia, dijo Sánchez Alvarado, de que *piwi* cumple una función similar en la regulación de la progenie de las células troncales adultas de seres humanos. Advirtió que se necesitan más estudios para determinar exactamente qué tan similares funcionalmente son los factores que regulan las células troncales de la planaria a los de organismos superiores. Pero hasta ahora hay buena evidencia de que muchos de los genes importantes son los mismos, dijo. Y el estudio actual ha comenzado el análisis detallado que será necesario para establecer si este humilde gusano puede aclarar los mecanismos subyacentes a la biología de las células troncales que es única.