

13 DE OCTUBRE DE 2000

Definiendo el nicho que regula las células troncales

Unos investigadores han descubierto que un conjunto de células reguladoras gobierna el comportamiento de las células troncales de la mosca de la fruta *Drosophila*. Las células troncales conservan la capacidad de dividirse y convertirse en muchos tipos de células maduras. Estos estudios sugieren que las características especiales de estas células reguladoras permiten que las células troncales se reemplacen indefinidamente.

En un artículo publicado en el número del 13 de octubre de 2000, de la revista *Science*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Allan C. Spradling y su colega Ting Xie divulgaron que han identificado el tipo de células que genera al nicho-un ambiente celular especializado que provee a las células troncales de la ayuda necesaria para que se reemplacen. Spradling y Xie caracterizaron las células del nicho que gobierna la producción de células embrionarias troncales de la línea germinal de *Drosophila*-esas células ováricas que son las primeras precursoras de los óvulos. Según los científicos, sus resultados ofrecen un modelo potencialmente valioso para explorar cómo se regulan *in vivo* las células troncales.

"Estos resultados sugieren que la célula troncal puede ser menos importante de lo que muchos investigadores creen."

— Allan C. Spradling

"La idea de que las células troncales requieren de nichos-ambientes locales de células circundantes que son importantes para sus regulación-ha estado dando vuelta por mucho tiempo", dijo Spradling, que está en Carnegie Institution en Washington. "El problema ha sido que se ha estudiado a las células troncales de mamíferos purificándolas e intentando crecerlas en cultivo. Así que ha sido difícil estudiar *in vivo* los nichos que rodean a las células troncales y deducir los mecanismos reguladores que hacen funcionar a estos nichos".

Según Spradling, el ambiente del nicho puede constituir una fuerza reguladora primaria que puede ser capaz de reprogramar a las células somáticas para convertirlas en células troncales. El ovario de *Drosophila* representa un sistema modelo útil para estudiar la función del nicho en la regulación de las células troncales, dijo Spradling. "Su anatomía es

particularmente favorable porque en ella sólo se encuentran dos o tres células troncales, y a medida que se dividen, se mueven hacia afuera uniformemente, de modo que uno puede seguir su actividad con precisión a lo largo del tiempo. Además, unas pocas células constituyen el nicho y proporcionan las importantes señales reguladoras".

Los investigadores comenzaron explorando la función de los tres tipos principales de células que rodean a las células troncales ubicadas en la ovariola de *Drosophila* -células filamentosas terminales, células de la cápsula y las células de la vaina interna. "El interrogante principal que teníamos en mente era si este grupo de células, que está alrededor de las células troncales, actuaba realmente como un nicho", dijo Spradling. "Queríamos ver qué pasaba si se sacaba una célula troncal de esa localización. ¿Sería posible, por ejemplo, poner a otra célula en esa localización? ¿Sería influenciada esta célula por las células circundantes para actuar como una célula troncal?"

Los científicos alteraron genéticamente las células troncales individuales, marcándolas y acelerando su progreso a través del nicho. Cuando midieron el progreso de la progenie de la célula troncal marcada detectaron que, en el nicho, había un rápido reemplazo de la célula marcada con células troncales de "tipo salvaje". "Esto nos demostró que se puede mover una célula a ese lugar y que esta puede funcionar como una célula troncal", dijo Spradling.

Los investigadores aprovecharon una estructura especial dentro de las células troncales, llamada fusoma, de modo que pudieron saber qué células eran capaces de substituir a una célula troncal perdida. Normalmente, cuando una célula troncal se divide, una célula hija se diferencia y deja el nicho, mientras que otra se queda a repoblar el nicho. Cuando se pierde una célula troncal, una célula hija ubicada cerca de la célula troncal, que de otra forma se hubiera diferenciado, se mueve al nicho desocupado y se transforma en una nueva célula troncal.

"Este descubrimiento nos da una razón, potencialmente interesante, por la cual uno quiere tener un par de células troncales en un nicho", dijo Spradling. "Estas células se pueden ayudar, lo que hace que tengan, potencialmente, una capacidad más duradera de producción de células troncales, en caso de que se cometa algún error y ambas hijas se diferencien".

Xie y Spradling también intentaron averiguar qué células circundantes del nicho son la fuente más importante de las señales reguladoras. Pensaron que tendrían una pista clave sobre la importancia de cada clase de célula si su proporción permanecía constante cuando se comparaba con la de las células troncales, a medida que las moscas envejecían.

"Las células filamentosas terminales y las células de la vaina interna cambiaron en número y localización a lo largo del tiempo", dijo Spradling. "Sin embargo, las células de la cápsula parecen ser las más constantes, y están en contacto directo con las células troncales. Además, cuando encontramos ovariolas inusuales, con más células troncales, estas mostraron un aumento proporcionado en el número de las células de la cápsula", dijo. Estas observaciones, en su conjunto, sugieren que las células de la cápsula

realizan un papel regulador importante, dijo Spradling. El trabajo también insinúa que las células de la cápsula pueden permitir que las células troncales se "adhieran" en el nicho.

Los descubrimientos sobre la naturaleza del nicho de las células troncales de la ovariola de *Drosophila* podrían influenciar el pensamiento sobre las células troncales humanas, dijo Spradling. "Estos resultados sugieren que la célula troncal puede ser menos importante de lo que muchos investigadores creen", dijo. "Tal vez la célula troncal tiene un mecanismo especial para mantenerse indiferenciada, pero el resto de la regulación de la célula troncal puede estar más influenciada por las señales de las células que constituyen el nicho".

"Esta visión de una célula troncal y de cómo se regula hace que sea muy fácil entender la plasticidad de las células troncales, que se ha divulgado en varios experimentos recientes en mamíferos, los que resultaron ser absolutamente inesperados y emocionantes", dijo. Además, los estudios de Spradling indican que las señales que gobiernan la diferenciación de las células troncales parecen estar conservadas a lo largo del desarrollo embrionario y larval de *Drosophila*. "Este hecho puede simplificar el problema de crear células diferenciadas a partir de células troncales, porque no se necesita una nueva colección de mecanismos", dijo.