

14 DE MARZO DE 2004

Se inducen células a desdiferenciarse para que vuelvan a ser células troncales

Por primera vez, investigadores han inducido células diferenciadas para que reviertan el proceso y vuelvan a ser células troncales. Aunque se sabe que tal desdiferenciación ocurre en sistemas naturales, los científicos nunca antes habían imitado el proceso en el laboratorio. Los investigadores dijeron que su logro con la mosca de la fruta *Drosophila* sugiere que la desdiferenciación debería ser explorada como otra vía para generar células troncales con propósitos terapéuticos.

Las células troncales -aisladas de embriones o de tejidos adultos- son células inmaduras progenitoras con la capacidad de diferenciarse en una variedad de células especializadas que forman tejidos y órganos. Los científicos están trabajando con el objetivo de utilizar células troncales para crecer células especializadas maduras que podrían regenerar tejidos dañados o enfermos del cerebro, del corazón o de otros órganos.

"Hay que transitar un camino bastante difícil de diferenciación para ir desde una célula troncal embrionaria temprana muy indiferenciada hasta una célula adulta en un tejido. Así que también podría ser fructífero centrarse en el camino inverso."

— Allan C. Spradling

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Allan Spradling, y su colega Toshie Kai, publicaron sus resultados el 14 de marzo de 2004, en la edición avanzada en Internet de *Nature*. Ambos se encuentran en la Carnegie Institution en Washington.

Según Spradling, se ha sabido por mucho tiempo que algunas de las células especializadas, o diferenciadas, del cuerpo pueden revertir hasta convertirse en células troncales para regenerar tejidos bajo condiciones particulares. "Uno de los sistemas clásicos es el hígado de los mamíferos, en el cual si se

quitan pedazos del órgano, se pueden regenerar lóbulos hepáticos enteros formando completamente su estructura intrincada”, dijo. “Y asombrosamente, parece haber una contribución importante a esta regeneración de células que ya son células hepáticas diferenciadas, no sólo una población de reserva de células troncales”.

“El hecho de que las células de ese tipo puedan diferenciarse para producir un tejido altamente organizado sugiere que el proceso de desdiferenciación puede servir como una fuente de células progenitoras”, dijo Spradling.

El problema al estudiar los mecanismos de tal desdiferenciación en muchos sistemas de células troncales, dijo, es que su organización, comportamiento y mecanismos reguladores no han sido caracterizados lo suficientemente bien a nivel de células individuales. Sin embargo, la localización, el movimiento y las moléculas que regulan las células troncales individuales de la línea germinal, están lo suficientemente bien caracterizadas en *Drosophila* para hacer factibles tales estudios.

Para inducir y estudiar la desdiferenciación, Kai y Spradling manipularon células en el ovario de la larva de la mosca de la fruta hembra. En el desarrollo normal del huevo de la mosca adulta, las células troncales de la línea germinal residen en un microambiente, llamado nicho, antes de que se inicie el proceso de distinción para formar óvulos, u oocitos. Cuando la diferenciación está activada por una proteína reguladora llamada Bam, la célula troncal forma un quiste que se convierte en última instancia en un óvulo.

Sin embargo, en la larva, el nicho todavía no se ha formado y las células troncales progenitoras permanecen indiferenciadas. Para observar la desdiferenciación, los investigadores introdujeron una forma diseñada del gen *bam* que producía breves explosiones de producción de proteína Bam cuando las larvas eran expuestas a un suave golpe de calor. Esta breve exposición a Bam hacía que las células troncales comenzaran a diferenciarse.

“Sin embargo, la proteína Bam dura sólo cerca de veinte horas, y después desaparece”, dijo Spradling. “Pero a diferencia del ovario adulto, en el ovario larval, los quistes producidos de esta manera son inestables después de que Bam desaparece, y podemos ver que se rompen y que las células se desdiferencian. Además, todas las células germinales del ovario experimentan la formación y el proceso de interrupción, uniformemente y sin pérdida perceptible de células”.

Los investigadores confirmaron que las células germinales diferenciadas habían revertido formando nuevamente células troncales, porque una vez que maduraron las larvas que recibieron un golpe de temperatura, sus células troncales, que derivaban completamente de células revertidas, funcionaron normalmente y las moscas adultas resultaron fértiles.

Según Spradling, la confirmación de la desdiferenciación de células troncales sugiere la importancia de centrarse en este mecanismo como fuente de células troncales. “Hay mucho entusiasmo sobre el potencial de las células troncales

embrionarias, y pienso que es justo que lo haya”, dijo. “Apoyo de todo corazón ese trabajo. Sin embargo, hay que transitar un camino bastante difícil de diferenciación para ir desde una célula troncal embrionaria temprana muy indiferenciada hasta una célula adulta en un tejido. De este modo, también podría ser fructífero centrarse en el camino inverso”.

“Sabemos que en sistemas naturales, las células diferenciadas pueden volver a un estado progenitor”, dijo. “Pero no conozco muchos casos donde las células van de un estado embrionario hasta un estado progenitor en un organismo adulto. Uno podría imaginar que sería mucho más fácil volver a un estado progenitor del mismo linaje, que hacer todo el camino partiendo del estado embrionario”.

Sin embargo, dijo Spradling, el salto de células germinales a otros tipos de células puede ser considerable. “Podría ser que en estadios posteriores a cada célula troncal, la tasa en la que se diferencian las células difiera”, dijo. “Podría ser que las células que estudiamos sean particularmente lentas para modificar su expresión génica o reprogramar sus cromosomas. Y dado que las células no han hecho mucho en el estadio del quiste y que la mayoría de los cambios se encuentran en el citoplasma, podría ser relativamente fácil que retrocedan. Sin embargo, estos estudios realizados en *Drosophila* aún son prometedores, porque al menos demuestran que se puede revertir una célula que parece morfológicamente distinta de una célula troncal, y se lo puede hacer con una eficacia extremadamente alta”, dijo.

En estudios futuros, Spradling y sus colegas planean explorar detalladamente la desdiferenciación subyacente a los cambios genéticos y moleculares de las células ováricas. A tal efecto, publicaron en el artículo de *Nature* que habían inducido la desdiferenciación en una escala mucho más grande en moscas adultas.