

07 DE DICIEMBRE DE 05

Investigadores identifican células troncales en el intestino de la mosca de la fruta

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han identificado células troncales en el intestino de la mosca de la fruta -descubrimiento que podría llevar a nuevas pistas sobre enfermedades digestivas, cánceres intestinales y estrategias de infección que utilizan los parásitos transmitidos por insectos-. El nuevo descubrimiento termina con el debate científico de si los invertebrados tienen células troncales intestinales.

Desde una perspectiva evolutiva, el descubrimiento de células inmaduras que se diferencian en múltiples tipos de células intestinales sugiere que el tracto digestivo de la mosca de la fruta es probablemente una versión similar, aunque más simple, de la que se encuentra en los seres humanos.

Como resultado de los nuevos descubrimientos, los científicos vaticinan el uso de la mosca de la fruta -organismo modelo maleable genéticamente- para explorar la regeneración normal y patológica del tracto digestivo de formas que antes no eran disponibles.

"El sistema de células troncales de *Drosophila* es bastante parecido al sistema vertebrado que es más complicado, pero conserva lo esencial."

- Allan C. Spradling

Los dos equipos de investigación del HHMI publicaron sus resultados independientes el 7 de diciembre de 2005, en dos artículos de investigación en Internet publicados en la revista *Nature*. Los dos grupos fueron conducidos por Craig Micchelli y el investigador del HHMI Norbert Perrimon, ambos en la Facultad de Medicina de Harvard, y Benjamin Ohlstein y el investigador del HHMI Allan C. Spradling, ambos en la Institución Carnegie de Washington.

Aunque las células troncales de *Drosophila* han resultado ser valiosas para estudiar tejidos que se regeneran tales como el sistema reproductivo, no se habían encontrado en el tracto digestivo. De hecho, muchos científicos creían que el tracto intestinal de la mosca era un tejido relativamente estable, a diferencia de los de seres humanos y de los ratones, que experimentan un recambio constante para substituir células dañadas o que se pierden por la abrasión de los alimentos ingeridos o por la exposición a toxinas y a patógenos.

Para descubrir si el tracto digestivo de la mosca albergaba células troncales, ambos grupos de investigación comenzaron con la utilización de rastreadores que marcan células. De esta manera, determinaron que el intestino *Drosophila* parecía contener distintos tipos de células -las que se acomodan contra el tejido muscular de la pared del intestino y se extienden hacia el espacio interior-. Ambos grupos utilizaron técnicas genéticas para marcar linajes de las células del intestino de *Drosophila*. Esas metodologías revelaron que ciertas células se dividían constantemente, mientras que otras se habían diferenciado en células intestinales maduras y habían dejado de dividirse.

Ohlstein y Spradling comenzaron sus estudios marcando tipos de células intestinales importantes con anticuerpos específicos. Ese marcado reveló “nidos celulares” en el intestino que incluían un tipo de células que estaban en íntimo contacto con las membranas de las células intestinales, y otro tipo de células que no lo hacían. El marcado adicional para determinar el comportamiento proliferativo de estas células reveló que las células troncales intestinales (ISCs, por sus siglas en inglés) podían dividirse indefinidamente. En cambio, las células marcadas que no eran troncales no continuaron dividiéndose.

“Encontramos que el índice de proliferación de las células troncales y el recambio de células dependía de cuánto alimento comían las moscas”, dijo Spradling. “Si conseguían comida mohosa y vieja -eso también tenía un efecto nocivo-. Así que sabíamos que esta proliferación respondía a factores que afectaban el intestino y los procesos fisiológicos, lo que nos dice que quedan muchos estudios biológicos interesantes por hacer para comprender este sistema”.

El estudio de Ohlstein y de Spradling también reveló un alto nivel de muerte celular programada, o apoptosis, en el intestino -similar a lo que se observa en los intestinos de vertebrados-. “Encontramos que lo que balanceaba este alto nivel de actividad de células troncales era un recambio rápido de todas las células del intestino, y que todo el intestino se recambiaba esencialmente cada semana. Esto es muy sorprendente dado que antes se creía que la mosca tenía un intestino estable, y permite comprender la razón por la que hay tanta actividad de células troncales”, dijo Spradling.

Su análisis demostró que las ISCs de *Drosophila*, al igual que las de vertebrados, son totipotentes, lo que significa que tienen el potencial de dar

lugar a muchos tipos de células intestinales.

Otra observación importante emergió cuando Ohlstein y Spradling exploraron la función de la proteína principal reguladora de células que se llama Notch. Decidieron investigar a Notch porque se sabía que estaba involucrada en el control de la diferenciación celular. Al anular la actividad de Notch en las ISCs, encontraron que la proteína afectaba la habilidad de las células de hacer la mezcla correcta de células hijas. Además, encontraron que también se requería de Notch para la diferenciación continua de células hijas, función que no se había identificado previamente en vertebrados.

Micchelli y Perrimon comenzaron su estudio caracterizando la organización celular del aparato gastrointestinal de *Drosophila*. Este análisis reveló dos tipos celulares generales en el intestino: células epiteliales que revestían el intestino, que tenían núcleos grandes y ovales; y un segundo tipo de células que se encuentran en yuxtaposición cercana al músculo que rodea el intestino, cuyos núcleos eran más pequeños. Una serie de análisis de proliferación de células reveló que sólo las células con núcleos pequeños estaban experimentando división celular.

Para caracterizar mejor la población de células con núcleos pequeños, los investigadores iniciaron un examen de expresión para identificar marcadores moleculares específicos. La identificación de marcadores moleculares específicos para las células pequeñas les permitió a los científicos subdividir aún más a esta población en base a una característica molecular diferente. Los experimentos rastreadores de linaje celular luego revelaron que las células diferenciadas del intestino están relacionadas por linaje y surgen de un progenitor de células troncales común.

Micchelli y Perrimon luego exploraron la función de la señalización de Notch en las ISCs. Con la utilización de una técnica que permitió el control espacial y temporal de la expresión génica, demostraron que Notch es necesaria específicamente en células troncales para limitar su proliferación. Es interesante que la reducción de Notch en las células troncales llevara a la generación de muchas más células troncales en el intestino y al aspecto de masa de tipo tumoral, dijo Micchelli. Sus experimentos mostraron que la proliferación activa era el estado por defecto para las ISCs, que Notch podía desactivar.

Los dos grupos de investigación dijeron que el descubrimiento de las ISCs hace de *Drosophila* un modelo animal mucho más poderoso para estudios básicos de la maquinaria de la biología de las células troncales. “El sistema de células troncales de *Drosophila* es bastante parecido al sistema vertebrado que es más complicado, pero conserva lo esencial. Por lo tanto, es mucho más fácil resolver la biología básica que indica qué información una célula le transmite a otra”, dijo Spradling.

Micchelli dijo que “las células troncales del intestino no se han identificado inequívocamente en sistemas mamíferos, así que con el descubrimiento de las ISC's de *Drosophila*, tenemos la primera caracterización del intestino en un sistema molecular manejable”.

Ambos grupos de investigación enfatizaron que el descubrimiento de las ISC's de *Drosophila* tendrá implicaciones importantes para la comprensión básica de cánceres, de trastornos digestivos y del efecto de los parásitos.

“Hay muchas enfermedades gastrointestinales y cánceres cuya base molecular se conoce muy poco. El sistema de *Drosophila* nos permitirá identificar rápidamente los genes que regulan normalmente la autorrenovación. En última instancia, intentamos arrojar luz sobre las enfermedades gastrointestinales al comprender las consecuencias que tienen las formas mutantes de estos genes en la homeostasis de tejidos”, dijo Michchelli.

Spradling enfatizó la importancia de los nuevos resultados en la comprensión de la forma en la que parásitos tales como la malaria engañan a su mosquito transportador, o vector, para que los pase del intestino a la glándula salival, desde donde el parásito es transmitido a la víctima por la picadura. “El conocimiento de que hay células troncales que experimentan un recambio constante será extremadamente valioso para comprender la forma en la que los parásitos derrotan las defensas del intestino del vector y se meten en la cavidad del cuerpo, y después emigran a las glándulas salivales”, dijo. “Estos resultados nos dan nuevas ideas y nuevas herramientas para abordar estos interrogantes”.

Spradling y Ohlstein son optimistas en que el estudio de las células troncales intestinales permitirá la comprensión detallada de las aberraciones genéticas de células intestinales específicas que pueden llevar a tumores. “La relativa simplicidad del intestino de *Drosophila* hará más fácil el estudio de estos tumores así como la búsqueda de drogas que los afecten”, agregó Ohlstein.