

01 DE NOVIEMBRE DE 01

## Control de crecimiento de células nerviosas troncales

Unos investigadores han descubierto que un gen anteriormente relacionado con distintas formas de cánceres, también es un regulador clave de la proliferación de las células nerviosas troncales. La comprensión de cómo la proteína expresada por el gen *PTEN* promueve la proliferación de las células nerviosas troncales, podría ayudar en la utilización de las células troncales para tratar desórdenes neurológicos.

La investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Hong Wu, y sus colegas en la Facultad de Medicina de la UCLA publicaron la función reguladora de Pten el 1 de noviembre de 2001, en *Science Express*, la versión de Internet de la revista *Science*.

Según Wu, *PTEN* es el segundo gen supresor tumoral que se encuentra más frecuentemente suprimido, lo que da lugar a cánceres humanos como los de cerebro, mama, próstata y cánceres endometriales. También existía evidencia, dijo Wu, de que la proteína *PTEN* desempeñaba una función normal en el desarrollo nervioso. "Se sabía que los seres humanos que heredaban deleciones o mutaciones en el gen *PTEN*, presentaban frecuentemente macrocefalia, o cerebros anormalmente grandes", dijo.

---

"Estos experimentos sugieren que la proteína  
*PTEN* es un modulador importante del ciclo  
celular proliferativo y de la muerte celular  
programada de células nerviosas troncales."

- Hong Wu

---

El gen también se expresa en el sistema nervioso central de embriones de seres humanos y de ratones en desarrollo, pero no existían estudios detallados que observaran la función de *PTEN* en el sistema nervioso.

La anulación del gen en los ratones causó muerte prematura, antes de que ocurriera un desarrollo significativo del cerebro. De este modo, Wu y sus

colegas utilizaron el sistema Cre-loxP para manipular genéticamente a los ratones de modo que el gen se anulara más adelante en la gestación. Los investigadores descubrieron que la anulación del gen *PTEN* en los embriones de ratón parecía hiperactivar una vía de señalización que regula la proliferación y muerte celular en el cerebro.

Estudios anatómicos revelaron un aumento significativo en el tamaño del cerebro de los animales mutantes. Los investigadores también observaron un aumento en el tamaño de las células cerebrales la primera evidencia de que la proteína PTEN regula el tamaño celular en mamíferos, dijo Wu. Luego, los científicos utilizaron anticuerpos para marcar tipos específicos de células cerebrales. Esos experimentos mostraron que las células nerviosas troncales en los ratones mutantes se convertían en linajes normales de células en el cerebro embrionario. Estudios adicionales del marcado de células indicaron que el aumento de células cerebrales probablemente resultaba de la proliferación creciente de células y de la reducción de la muerte celular programada.

Wu y sus colegas también utilizaron cultivos “neuroesfera” de células troncales de cerebros de ratones normales y mutantes, para explorar detalladamente cómo se desarrollaban las células troncales. Las neuroesferas son pequeños agregados de células cerebrales que incluyen a las células troncales y a su progenie en diversos estadios de desarrollo. Aplicando factores de crecimiento, se puede inducir la proliferación y diferenciación de las neuroesferas de células de diferentes áreas del cerebro.

“Encontramos que las neuroesferas mutantes proliferaban más fácilmente que las normales”, dijo Wu. “Al igual que en los estudios *in vivo*, encontramos que las neuroesferas mutantes, al igual que las neuroesferas normales, producían el conjunto normal de células nerviosas neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Concluimos que estos experimentos sugieren que la proteína PTEN es un modulador importante del ciclo celular proliferativo y de la muerte celular programada en las células nerviosas troncales”, dijo.

A pesar de que Wu acentuó que sigue siendo relativamente prematuro, puede ser que “la vía de señalización caracterizada por medio de este estudio tenga un impacto en estudios clínicos futuros, que estén dirigidos a la manipulación de las poblaciones de célula troncales”, dijo. También, dijo, que el establecer la función de PTEN en la regulación del desarrollo de las células nerviosas troncales, debería llevarnos a una mejor comprensión sobre cómo las mutaciones que suprimen la función de PTEN, permiten la proliferación desenfrenada de las células en los cánceres.

Wu y sus colegas planean estudios adicionales para investigar si PTEN funciona como un interruptor que activa a células troncales, normalmente quiescentes, para entrar en el ciclo celular y proliferar. También planean analizar detalladamente cómo la anulación de *PTEN* desencadena cánceres en animales adultos. Tal comprensión podría llevar a drogoterapias que prevendrían la hiperactivación de la vía controlada por PTEN, para tratar

tales cánceres.