

07 DE DICIEMBRE DE 2001

## Gen que activa la diferenciación de células troncales

Se ha demostrado que un gen que controla el desarrollo de las células neuronales está involucrado en la diferenciación de las células troncales del intestino en células secretoras.

El equipo de investigación, que incluyó a la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Huda Zoghbi , Qi Yang, Nesan Bermingham y Milton Finegold del Baylor College of Medicine, demostró que el gen *Math1* que codifica para una proteína activadora de genes llamada factor transcripcionales necesario para la diferenciación de las células troncales en tres clases distintas de células intestinales. El equipo publicó sus resultados en el número del 7 de diciembre de 2001, de la revista *Science* .

---

"Lo que podemos aprender acerca de los eventos moleculares que activan la diferenciación de las células troncales del intestino, podría aplicarse a muchas otras células troncales presentes en otras partes del organismo."

— Huda Y. Zoghbi

---

Trabajos previos de Zoghbi y sus colegas habían revelado la función de *Math1* en el control de la diferenciación de células neuronales, tales como las células sensoriales en el oído interno. "Durante el curso de esos estudios previos, detectamos la expresión de *Math1* en el intestino", dijo Zoghbi. "Su función en ese lugar era desconocida. Sin embargo, sabíamos que el intestino tiene su propio sistema nervioso, así que pensamos que *Math1* podría ser importante para los componentes de ese sistema", dijo.

Para determinar la actividad del gen, los investigadores diseñaron genéticamente ratones en los cuales la región codificante del gen *Math1* fue substituida por una enzima que teñiría a las células que expresaran el gen en los embriones de ratón en desarrollo. Primero examinaron ratones con una copia funcional del gen *Math1* , junto con la tinción producida por el gen, para determinar qué células expresaban *Math1* .

“Para nuestra total sorpresa, no pudimos detectar la expresión del gen en el sistema nervioso del intestino, sino que la encontramos en el epitelio intestinal”, dijo Zoghbi. Estos estudios revelaron que tres clases de células secretoras expresaban *Math1*. Estas eran las células caliciformes que secretan el moco que es importante para el movimiento del alimento, las células enteroendocrinas que secretan péptidos reguladores y las células de Paneth que secretan péptidos que combaten a los microbios. Los investigadores no encontraron expresión de *Math1* en otras células intestinales, llamadas enterocitos, que también se originan a partir de un linaje común de la célula troncal. En contraposición con las células secretoras, los enterocitos desempeñan una función en la absorción de nutrientes.

“Cuando estudiamos los mutantes sin *Math1*, encontramos que faltaban los tres tipos de células secretoras”, dijo Zoghbi. “Esto nos indicó que *Math1* era importante para la diferenciación básica de la célula troncal y que las células progenitoras sin *Math1* originaban enterocitos, mientras que las células que expresaban *Math1* originaban células caliciformes, enteroendocrinas y de Paneth”, dijo. “Los investigadores sabían por trabajos previos que una clase de célula troncal daba lugar a todos estos tipos de células, pero ahora sabemos que es probable que *Math1* tenga una función clave en decidir si la célula troncal se convertirá en una célula secretora o absorbente”.

Estudios adicionales revelaron que la proteína producida por el gen *Math1* parece regular la vía de señalización Delta-Notch, que gobierna la diferenciación de las células endocrinas. Según Zoghbi, el descubrimiento de la función de *Math1* constituye un paso significativo hacia la comprensión de cómo se diferencian las células troncales intestinales.

“Hace unos meses, todo lo que sabíamos era que en el intestino había una célula troncal que se renovaba a sí misma y originaba una gran variedad de tipos de células”, dijo. “No teníamos ninguna pista de lo que hacía que esta célula troncal se transformara en una célula secretora de moco, en una célula secretora de péptidos o en una célula absorbente. Ahora tenemos a *Math1*, que nos ayudará a comenzar a entender la cascada de acontecimientos que incluye a muchos genes que controlan este proceso”.

Tal comprensión podría tener una importancia clínica considerable, dijo Zoghbi. “Estas células son importantes en el manejo de la absorción de los metabolitos del alimento y en nuestra respuesta a las infecciones”, dijo. “Así que se podría pensar que una comprensión básica de ellas, llevaría a nuevos tratamientos para enfermedades tales como el síndrome del intestino irritable y otras anomalías de la motilidad intestinal. Además, dado que estas células intestinales dependen de esas vías reguladoras para señalar la detención de la proliferación, el entender esos caminos podría ayudar a comprender los mecanismos de los cánceres de colon”. A largo plazo, dijo Zoghbi, el entendimiento del control regulador de las células troncales intestinales podría brindarnos tratamientos para regenerar el tejido intestinal dañado.

“A pesar de que llevará mucho trabajo llegar a ese punto, se podría prever que si se aplican factores reguladores a las células troncales inactivas, se las podría guiar hacia una vía determinada de diferenciación, para sustituir a las células perdidas por una lesión”, dijo. Finalmente, dijo, los descubrimientos sobre las células troncales intestinales podrían generalizarse a otras células troncales.

“Lo que podemos aprender acerca de los eventos moleculares que activan la diferenciación de las células troncales del intestino, podría aplicarse a muchas otras células troncales presentes en otras partes del organismo”, dijo Zoghbi.