

18 DE SEPTIEMBRE DE 2003

## Estudios en pez cebra ayudan a comprender la formación de células sanguíneas

Unos investigadores que buscaban la causa de la anemia utilizando embriones de peces cebras mutantes han descubierto una proteína que guía la creación de nuevas células sanguíneas.

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) Leonard I. Zon y el asociado al HHMI, Alan J. Davidson del Hospital de Niños, en Boston, publicaron sus descubrimientos en el número del 18 de septiembre de 2003, de la revista *Nature*. Zon y Davidson colaboraron con investigadores del Instituto para el Cáncer Dana-Farber, del Instituto Whitehead para Investigación Biomédica, en el MIT, del Instituto Max Planck de Biología del Desarrollo, en Alemania, y de la Universidad de Rochester.

---

"De modo que parece como si hubiera genes específicos *hox* que en realidad regulan las células sanguíneas, y otros que no son tan importantes."

— Leonard I. Zon

---

En el descubrimiento inicial que inspiró el estudio, los investigadores observaron que un embrión del pez cebra con una mutación llamada *kugelig* (*kgg*) desarrollaba una anemia mortal además de presentar una cola deformada.

"Después de evaluar las células troncales que forman la sangre en el mutante *kgg*, nos dimos cuenta de que su mutación parecía afectar el programa genético dedicado a crear células sanguíneas", dijo Zon. "El programa para hacer vasos sanguíneos parecía perfectamente normal, pero parecía existir cierta especificidad que nos hacía querer explorar más a este mutante". Las células troncales son células progenitoras inmaduras que dan lugar a células especializadas que forman tejidos y órganos.

Los investigadores encontraron que el defecto genético en el pez cebra mutante *kgg* se debía a un gen llamado *cdx4*. Este gen es miembro de una familia de genes "caudales" que otros investigadores habían demostrado eran

reguladores de una serie clave de genes llamados genes *hox* que controlan el desarrollo. Se sabe que los genes *hox* gobiernan el patrón de formación del cuerpo en animales, pero “nadie había pensado que esta combinación de genes caudales y genes *hox* pudiera regular células troncales y, en particular, las células troncales sanguíneas”, dijo Zon.

Cuando los investigadores eliminaron a *cdx4* en peces cebras normales, observaron los mismos defectos que vieron en los mutantes *kgg*. De forma inversa, “rescataron” el defecto a los mutantes *kgg* inyectándoles el gen normal *cdx4*.

Para observar si el gen *cdx4* controlaba realmente a los genes *hox*, los investigadores sobreexpresaron a varios miembros de la familia del gen *hox* en el pez cebra mutante. Los investigadores encontraron que algunos genes *hox*, pero no otros, restauraban la formación de sangre en el pez cebra *kgg*.

“De modo que parece como si hubiera genes específicos *hox* que en realidad regulan las células sanguíneas, y otros que no son tan importantes”, dijo Zon. “Al realizar esos experimentos, pudimos decir en forma definitiva que *cdx4* controlaba algunos genes *hox*, y que regulaba el desarrollo de la sangre”.

En estudios adicionales para definir la función reguladora de *cdx4*, los investigadores sobreexpresaron a *cdx4* en peces cebra normales. “Encontramos que la parte media del embrión, o mesodermo, que normalmente no consiste en células sanguíneas, se convertía en células sanguíneas”, dijo Zon. “De este modo, demostramos que la sobreexpresión de *cdx4* cambiaba la expresión del gen *hox*, y también alteraba el destino del mesodermo para hacer que éste forme sangre”, dijo.

“Eso fue una verdadera sorpresa, porque por años habíamos estado buscando un cierto factor regulador que realmente convirtiera la parte media del embrión en sangre, alterando su destino, pero no habíamos podido encontrar tal componente”, dijo.

Para extender sus resultados a mamíferos, los investigadores estudiaron la maquinaria de *Cdx4/Hox* en células troncales embrionarias que forman sangre de ratón. Encontraron que la sobreexpresión de *Cdx4* en células troncales embrionarias de ratón alteraba la expresión de genes *Hox* de ratón y causaba una expansión pronunciada del número de células progenitoras hematopoyéticas.

Según Zon, los resultados del grupo no sólo aumentan la comprensión de la maquinaria embrionaria de formación de la sangre, sino que también podrían ayudar a revelar la forma en la que la que la misma puede funcionar incorrectamente en las leucemias humanas.

“Sabemos que un primo humano de *cdx4*, llamado *CDX2*, produce leucemia cuando se fusiona a un gen llamado *TEL*”, dijo Zon. Él y sus colegas creen que esta fusión interrumpe la función reguladora de *HOX* normal de la célula y la transforma en una célula leucémica. Dijo que de forma semejante el gen *MLL*, cuya función en fusión anormal de proteínas ha estado implicada en la

leucemia, podría también estar relacionada con la maquinaria de señalización de *cdx4/hox* .

“Por lo tanto, creemos que hay un subconjunto de leucemias que son causadas por fusiones de *MLL* , fusiones de *CDX* e incluso por fusiones uniformes de *HOX*”, dijo Zon. “Ahora, con este sistema del pez cebra, podemos en realidad comenzar a comprender la función que los genes específicos *hox* y *cdx* desempeñan durante el desarrollo hematopoyético normal. Podemos introducir los genes uno por uno en el mutante *kgg* y estudiar si participan en tal desarrollo y cómo lo hacen”.