

21 DE JUNIO DE 2007

Descubrimiento en peces podría ayudar en trasplantes de células sanguíneas humanas

El descubrimiento de que el pez cebra produce productos químicos naturales que incrementan la producción de células troncales de formación de sangre podría traducirse rápidamente a nuevos tratamientos para aumentar la eficacia de los trasplantes humanos de médula ósea o de cordón umbilical.

El equipo de investigación, que fue conducido por Leonard Zon, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Hospital de Niños en Boston, publicó sus resultados en el número del 21 de junio de 2007, de la revista *Nature*. Trista North, estudiante postdoctoral en el laboratorio de Zon, fue la primera autora.

"La utilización de drogas que potencien a la PGE2 para amplificar el número de células troncales en una muestra de cordón [umbilical] podría permitir el uso de sólo un cordón en tales pacientes."

— Leonard I. Zon

En sus experimentos, los investigadores buscaban compuestos que aumentarían la producción de células troncales de formación de sangre o hematopoyéticas, (HSCs, por sus siglas en inglés). Zon dijo que tales compuestos podrían ser importantes clínicamente para mejorar la eficacia del trasplante de la médula ósea y de cordón umbilical. Uno de los objetivos del trasplante de médula ósea es restaurar los sistemas inmunes de pacientes cuyas células sanguíneas han sido agotadas por terapias contra el cáncer.

En trabajos anteriores, desarrollamos métodos de tinción que marcaban a las HSCs en el embrión del pez cebra en desarrollo, dijo Zon. Dado que podemos producir y analizar miles de embriones del pez cebra a la vez, tenemos un modelo muy rápido y eficiente para un estudio a gran escala. Por lo tanto, Trista y yo tuvimos la idea de llevar a cabo una búsqueda masiva de productos químicos para ver si podíamos encontrar alguno que aumentara la cantidad de células troncales.

Los investigadores utilizaron una colección de 2.275 productos químicos, alrededor de un tercio de los cuales ya ha sido aprobado por la FDA, dijo Zon. Comenzaron colocando embriones de peces en los pequeños huecos de una placa de cultivo. Una vez que los embriones fueron ubicados, los investigadores agregaron los distintos productos químicos, tiñeron los embriones para ver las células troncales y observaron si el producto químico aumentaba o disminuía la producción de células troncales.

Los científicos identificaron 35 compuestos que aumentaban la producción de las HSC y 47 que la disminuían. El resultado del estudio también llevó a un descubrimiento importante sobre el mecanismo regulador para las células troncales, dijo Zon.

Cuando miramos la lista de los productos químicos que afectaron las células troncales, lo que nos encontramos fue que muchos actuaban sobre la vía reguladora de la prostaglandina, dijo Zon. Esto nos llevó a explorar esta vía en más profundidad. Las prostaglandinas son productos químicos grasos de tipo hormonas que se sabe regulan una amplia gama de procesos corporales.

Estudios adicionales revelaron que la prostaglandina E2 (PGE2) en el pez cebra cumplía una función central en la regulación de la formación de HSCs. Cuando administraron una versión de larga duración de PGE2 para embriones de peces, vieron un aumento considerable en la producción de células troncales.

En estudios adicionales con el pez cebra y ratones adultos, encontraron que la PGE2 de larga duración aumentaba mucho la producción de HSCs. Inversamente, la inhibición de PGE2 disminuía la producción de HSCs. Particularmente, cuando les trasplantaron a ratones células troncales tratadas y no tratadas con PGE2, las células tratadas superaron por lejos a las células no tratadas en su capacidad de proliferar.

Los investigadores también encontraron que la disminución de la expresión de dos reguladores de la PGE2 -cox 1 y cox 2- también disminuía la producción de células troncales. Este descubrimiento es importante para los humanos que reciben médula ósea, porque medicaciones para el dolor tales como la aspirina y el ibuprofeno son inhibidores de cox, dijo Zon.

A pesar de que las drogas que aumentan las HSCs que identificaron podrían tener uso para ayudar al trasplante de médula, serán probablemente especialmente importantes en el trasplante de cordón umbilical, dijo Zon. En este tratamiento, las células troncales del cordón umbilical se trasplantan para restaurar el sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos.

El cordón umbilical tiene un número limitado de células troncales, el suficiente como para que la sangre de un solo cordón se suficiente para un niño pequeño. Sin embargo, cuando se trasplanta en un adulto, existe un 40 por ciento de probabilidad que falle el injerto, porque no hay suficientes células troncales en la muestra, dijo Zon. Cuando se le da a pacientes adultos dos cordones de donantes no relacionados, esta probabilidad de fracaso se reduce, pero puede haber problemas inmunológicos de interacción entre las

dos fuentes.

La utilización de drogas que potencien a la PGE2 para amplificar el número de células troncales en una muestra de cordón podría permitir el uso de sólo un cordón en tales pacientes, dijo Zon. E incluso podría ayudar a los pacientes sin injertos. Zon dijo que él y sus colegas planean comenzar ensayos clínicos de tal aumento de HSCs utilizando la versión de larga duración de PGE2.