

21 DE SEPTIEMBRE DE 05

Incremento de células troncales que forman la sangre

Unos investigadores que estudian un pez cebra mutante llamado creativamente *mind bomb* (bomba mental), han descubierto una forma de recuperar células sanguíneas rápidamente después de que se pierden por exposición a radiación. Los estudios identifican reguladores genéticos claves que mejoran la producción de las células troncales que forman la sangre.

El descubrimiento podría llevar a formas de incrementar la producción de células troncales hematopoyéticas (CTHs) en pacientes con cáncer que han recibido trasplantes de médula ósea para restaurar su sistema de formación de sangre después de que han sido sometidos a quimioterapia o radiación. El incremento también podría mejorar la eficacia de tales trasplantes para tratar trastornos tales como las anemias aplásica y de células falciformes, dijeron los investigadores.

Leonard I. Zon, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Hospital de Niños de Boston y sus colegas informaron sus resultados en un artículo publicado en el número de octubre de 2005 de la revista *Genes and Development*. Caroline Erter Burns, Elizabeth Mayhall y Jennifer Shepard, miembros del laboratorio de Zon, y David Traver de la Universidad de California, en San Diego, fueron coautores del artículo.

"Esto sugiere que si se tuviera un compuesto farmacéutico para activar a Notch transitoriamente, éste podría restaurar el sistema sanguíneo más rápidamente en pacientes que reciben un trasplante de células troncales."

- Leonard I. Zon

Los investigadores eligieron al pez cebra para sus estudios porque es un modelo animal fácil de manipular que tiene un sistema de formación de

sangre que comparte muchas características con el de mamíferos.

Zon y sus colegas estaban interesados en explorar la posibilidad de que un gen regulador llamado *Notch* tuviera una función en la regulación de la producción de las CTHs. “El programa regulador de la autorrenovación de las células troncales es una caja negra -se sabe muy poco sobre lo que controla la capacidad de replicación de una célula troncal-”, dijo Zon. Experimentos realizados por otros investigadores sugerían que *Notch*, que se sabe regula una amplia gama de procesos celulares, también podía tener un papel en la autorrenovación de las CTHs. *Notch* produce un factor de transcripción, proteína que controla la actividad de una amplia gama de genes.

En estudios anteriores, los investigadores habían activado permanentemente a *Notch* para determinar la función de la proteína Notch. Sin embargo, los investigadores no pudieron utilizar la misma estrategia para determinar la función de *Notch* en la regulación de las células troncales porque la activación permanente del gen tiene vastos efectos en la diferenciación celular.

Zon y sus colegas evitaron ese problema al adoptar una metodología completamente diferente. Comenzaron con un mutante del pez cebra llamado *mind bomb*, que carece de la señalización de *Notch*. Entre otras anomalías, el mutante no puede producir CTHs una vez que madura convirtiéndose en adulto. Pero el mutante *mind bomb* sólo era un punto de partida. Gracias a la utilización de métodos genéticos ingeniosos, los investigadores utilizaron una técnica nueva y mejorada, mediante la cual la señalización de Notch se activaba sólo cuando los peces adultos eran expuestos a un breve golpe de calor. Empleando esta técnica en peces adultos, evitaron las consecuencias que resultarían de la activación de Notch en etapas tempranas del desarrollo. Cuando los investigadores dieron a los peces un golpe de calor, descubrieron que los peces comenzaron a producir más CTHs.

Los investigadores rastrearon la vía reguladora de *Notch* aún más, encontrando evidencia de que *Notch* controla otro gen llamado *runx1*, que, a su vez, regulan la producción de las CTHs. Luego, probaron si la activación de la vía *Notch-Runx* podía restaurar la producción de las CTHs en los peces en los cuales la producción de células troncales había sido dañada por exposición a radiación.

“Se trataba, en esencia, de un ensayo clínico con peces a los que habíamos irradiamos subletalmente y luego expuesto al calor para activar a *Notch*”, dijo Zon. “Encontramos que los recuentos de sangre se recuperaron mucho más rápidamente en los peces. Esto sugiere que si se tuviera un compuesto farmacéutico para activar a *Notch* transitoriamente, éste podría restaurar el sistema sanguíneo más rápidamente en pacientes que reciben un trasplante de células troncales”. Según indica Zon, la activación transitoria de *Notch* sería deseable porque la activación a largo plazo podría activar el desarrollo de linfoma.

En un nuevo conjunto de estudios, Zon y sus colegas están rastreando la vía reguladora de *Notch* involucrada en la formación de CTHs. También están utilizando metodologías genéticas y químicas para explorar la maquinaria de la producción de las CTHs en la aorta de los peces, y planean buscar compuestos que puedan activar a esas células troncales directamente.