



Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques

El estudio ha sido publicado en la revista Journal of Experimental Medicine

Descifrado uno de los circuitos clave en la regulación de los genes implicados en la producción de células madre de la sangre

Los resultados permitirán, en un futuro, obtener células en el laboratorio con fines terapéuticos.

Se podrían beneficiar los enfermos con leucemia u otras enfermedades que necesitan un trasplante y no tienen donantes compatibles

Barcelona, 31 de enero de 2013. - Investigadores del grupo de células madre y cáncer del IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), han descifrado uno de los circuitos de regulación génica que permitiría generar células madre hematopoyéticas, es decir células madre del tejido sanguíneo. Este hallazgo es clave para poder, en un futuro, generar este tipo de células en el laboratorio, una terapia de la que se podrían beneficiar aquellos enfermos con leucemia u otras enfermedades que necesitan un trasplante y que en muchos casos no tienen donantes compatibles.

En el proceso de generación de células madre intervienen muchas señales moleculares que mediante un circuito regulador se inducen en un determinado momento, se mantienen activas durante un tiempo determinado y luego se apagan para que estas células se puedan diferenciar. Según explica la Dra. Anna Bigas, coordinadora del grupo de investigación en células madre y cáncer del IMIM, "**hemos descubierto que la proteína Notch, involucrada en el desarrollo de la mayoría de tejidos, es la responsable de activar el gen GATA2 necesario para generar células madre hematopoyéticas, pero al mismo tiempo induce la producción de su propio represor, Hes1**". El equipo de Bigas también ha demostrado que este circuito regulador permite que la proteína GATA2 se produzca de forma limitada, lo cual es imprescindible para la producción de células madre hematopoyéticas.

El trabajo ha tenido una duración de 4 años y ha consistido en la realización de un gran número de experimentos en los que han colaborado grupos de Japón, Holanda y EEUU. Por un lado, los investigadores han identificado el mecanismo que regula el gen GATA2 en las células madre hematopoyéticas de embrión de ratón y, por otra parte, han identificado las secuencias de ADN que regulan este gen, es decir las secuencias del gen GATA 2 a donde se unen la proteína Notch y el represor Hes 1. Después de generar diferentes mutaciones en estas secuencias, los investigadores han visto que si la proteína Notch no se une a GATA 2, no se activa el gen, mientras que si es el represor Has 1 el que no se une, hay una sobreproducción de proteína GATA 2. Además los investigadores también han demostrado que los embriones en los que se ha eliminado Hes 1 no pueden generar células madre hematopoyéticas funcionales debido a un exceso de producción de GATA 2.

Una de las dificultades en que se han encontrado los investigadores a la hora de llevar a cabo esta investigación es que a nivel metodológico había algunas técnicas que no era posible realizar en los laboratorios del IMIM y se establecieron colaboraciones con el grupo del Prof. Masayuki Yamamoto de la Tohoku University School of Medicine en Sendai, Japón. El primer firmante del trabajo, Dr. Jordi Guiu, se trasladó allí durante 4 meses pero debido al terremoto de 2011 fue imposible finalizar el trabajo. Fue gracias a las colaboraciones establecidas con el grupo de la Prof. Elaine Dzierzak de la Erasmus University de Rotterdam que fue finalmente posible sacarlo adelante.

El proceso de generar células madre específicas de tejido en el laboratorio es motivo de estudio en muchos laboratorios del mundo y actualmente todavía no se ha conseguido. Esto nos indica que necesitamos investigar más los mecanismos que utiliza el embrión para generar estas células y cuáles son los genes reguladores implicados. "**Nosotros hemos descifrado un circuito básico pero quedan más por descubrir. Nuestro objetivo final es validar nuestros resultados con células provenientes de células madre embrionarias de ratón y luego poder utilizar estos conocimientos para generar**

células madre hematopoyéticas humanas en el laboratorio con fines terapéuticos. Estas células podrían utilizarse en pacientes que necesitan un trasplante hematológico y no tienen donantes compatibles "concluye la Dra. Bigas.

Artículo de referencia

"Hes repressors are essential regulators of Hematopoietic Stem Cell Development downstream of Notch signaling". Jordi Guiu, Ritsuko Shimizu, Teresa D'Altri, Stuart T. Fraser &, Jun Hatakeyama, Emery H.Bresnick, Ryoichiro Kageyama, Elaine Dzierzak, Masayuki Yamamoto, Lluís Espinosa and Anna Bigas. Journal of Experimental Medicine. <http://jem.rupress.org/content/210/1/71.full.pdf+html>

Para más información contactar con:

Rosa Manaut, responsable de Comunicación del IMIM, Telf: 618509885 o Marta Calsina, Servicio de Comunicación del IMIM, Telf: 933160680

Para más información contactar con:

Rosa Manaut, responsable de Comunicación del IMIM, Telf: 618509885 o Marta Calsina, Servicio de Comunicación del IMIM, Telf: 933160680.