



Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques

L'estudi ha estat publicat a la revista Journal of Experimental Medicine

Desxifrat un dels circuits clau en la regulació dels gens implicats en la producció de cèl·lules mare de la sang

Els resultats permetran, en un futur, obtenir cèl·lules al laboratori amb finalitats terapèutiques.

Se'n podrien beneficiar els malalts amb leucèmia o altres malalties que necessiten un trasplantament i no tenen donants compatibles.

Barcelona, 31 de gener de 2013 .- Investigadors del grup de cèl·lules mare i càncer de l'IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), han desxifrat un dels circuits de regulació gènica que permetria generar cèl·lules mare hematopoètiques, és a dir cèl·lules mare del teixit sanguini. Aquesta troballa és clau per a poder, en un futur, generar aquest tipus de cèl·lules en el laboratori, una teràpia de la que es podrien beneficiar aquells malalts amb leucèmia o altres malalties que necessiten un trasplantament i que en molts casos no tenen donants compatibles.

En el procés de generació de cèl·lules mare hi intervenen moltes senyals moleculars que mitjançant un circuit regulador s'indueixen en un determinat moment, es mantenen actives durant un temps determinat i després s'apaguen perquè aquestes cèl·lules es puguin diferenciar. Segons explica la Dra. Anna Bigas, coordinadora del grup de recerca en cèl·lules mare i càncer de l'IMIM, **"hem descobert que la proteïna Notch, involucrada en el desenvolupament de la majoria de teixits, és la responsable d'activar el gen GATA2 necessari per generar cèl·lules mare hematopoètiques, però al mateix temps indueix la producció del seu propi repressor, Hes1"**. L'equip de Bigas també ha demostrat que aquest circuit regulador permet que la proteïna GATA2 es produeixi de forma limitada, la qual cosa és imprescindible per a la producció de cèl·lules mare hematopoètiques.

El treball ha tingut una durada de 4 anys i ha consistit en la realització d'un gran nombre d'experiments en els que han col·laborat grups de Japó, Holanda i EUA. Per una banda, els investigadors han identificat el mecanisme que regula el gen GATA2 en les cèl·lules mare hematopoètiques d'embrió de ratolí i, per l'altra banda, han identificat les seqüències d'ADN que regulen aquest gen, és a dir les seqüències del gen GATA 2 a on s'uneixen la proteïna Notch i el repressor Hes 1. Després de generar diferents mutacions en aquestes seqüències, els investigadors han vist que si la proteïna Notch no s'uneix a GATA 2, no s'activa el gen, mentre que si és el repressor Hes 1 el que no s'hi uneix, hi ha una sobreproducció de proteïna GATA 2. A més els investigadors també han demostrat que els embrions on s'ha eliminat Hes 1 no poden generar cèl·lules mare hematopoètiques funcionals degut a un excés de producció de GATA 2.

Una de les dificultats en què s'han trobat els investigadors a l'hora de dur a terme aquesta recerca és que a nivell metodològic hi havia algunes tècniques que no era possible realitzar als laboratoris de l'IMIM i es van establir col·laboracions amb el grup del Prof. Masayuki Yamamoto de la Tohoku University School of Medicine a Sendai, Japó. El primer signant del treball, Dr. Jordi Guiu, es va traslladar allà durant 4 mesos però degut al terratrèmol de 2011 va ser impossible finalitzar la feina. Va ser gràcies a les col·laboracions establertes amb el grup de la Prof. Elaine Dzierzak de la Erasmus University de Rotterdam que va ser finalment possible tirar-lo endavant.

El procés de generar cèl·lules mare específiques de teixit al laboratori és motiu d'estudi en molts laboratoris del món i actualment encara no s'ha aconseguit. Això ens indica que necessitem investigar més els mecanismes que utilitza l'embrió per a generar aquestes cèl·lules i quins són els gens reguladors que hi estan implicats. **"Nosaltres hem desxifrat un circuit bàsic però en queden més per descobrir. El nostre objectiu final es validar els nostres resultats amb cèl·lules provinents de**

cèl·lules mare embrionàries de ratolí i després poder utilitzar aquests coneixements per a generar cèl·lules mare hematopoètiques humanes en el laboratori amb finalitats terapèutiques. Aquestes cèl·lules es podrien utilitzar en malalts que necessiten un transplantament hematològic i no tenen donants compatibles” conclou la Dra. Bigas.

Article de referència

“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>

Per més informació contactar amb:

Rosa Manaut, responsable de Comunicació de l’IMIM, Telf: 618509885 o Marta Calsina, Servei de Comunicació de l’IMIM, Telf: 933160680.