



Identificando los genes clave para la regeneración

[MÚSICA]

[ALEJANDRO SÁNCHEZ ALVARADO:] Son muy interesantes las planarias porque son capaces de hacer una cosa que es realmente espectacular. Tú puedes agarrar un animalito de estos y cortarlo en pedacitos. Y tú piensas que al cortarlo en pedacitos lo está matando, pero cada uno de esos pedacitos se va a curar a sí mismos. Y a medida que se curan, van a regenerar el animal completo.

Mi laboratorio ha estado estudiando planarias, un tipo de gusano plano desde el año 1998. Estos gusanos tienen una habilidad impresionante para regenerar partes amputadas de sus cuerpos.

Las estamos estudiando porque queremos comprender las leyes fundamentales de este proceso, ya que esto podría ser importante para nuestra propia salud. Nuestras vidas dependen de nuestra capacidad de regenerar ciertos tejidos como la piel o la sangre, por ejemplo.

Pero a diferencia de las planarias, nosotros no podemos generar una cabeza o medio cuerpo. ¿Cómo es que las planarias pueden hacerlo?

Hay casi 10,000 especies de planarias y se pueden conseguir prácticamente en todos los rincones del planeta. La mejor forma de conseguir las planarias es de acercarse a un riachuelo o un lago, y en la costa, la periferia del agua, meter la mano en el agua, levantar una piedra que se encuentra sumergida.

Tan pronto como la luz empiece a brillar, una cosita empieza a estirarse, y a medida que se estira vas a ver los dos ojitos. Esos animalitos son las planarias.

Las planarias, los humanos, en definitiva, todos los animales necesitan generar nuevos tejidos durante ciertas etapas de sus vidas. Por ejemplo, durante el desarrollo embrionario o para sanar tejidos dañados. Comprender este proceso en las planarias nos puede ayudar también a comprenderlo tanto en otras especies como en nosotros, los humanos.

Hay dos llaves fundamentales para el proceso la regeneración. La primera llave está representada por estas células troncales.

Los embriones humanos contienen muchas células troncales, o también conocidas como células madre. Durante el desarrollo embrionario, las células troncales producen células diferenciadas como las células de la piel, músculos y las células del hígado. Pero las células troncales se vuelven más escasas a medida que envejecemos.

En cambio, en las planarias, las células troncales son abundantes durante toda la vida del animal. Hasta una quinta parte de las células adultas de una planaria son células troncales. Cuando cortamos a una planaria, estas células se multiplican y se transforman en todos los tipos celulares necesarios para reemplazar las partes amputadas.

Pero ¿cómo saben las células troncales qué tipos de células deben producir para regenerar las partes apropiadas del cuerpo? Las células madres no viven en el vacío. Están en contacto con células que ya se han diferenciado y especializado.

Estas células diferenciadas fabrican moléculas que a su vez estimulan a las células troncales a diferenciarse y a especializarse. En el interior de las células, estas señales se transmiten como dominós en los que la acción de

una molécula afecta la función de la molécula siguiente. Ultimadamente, guiando a las células troncales a reconstruir la parte del cuerpo que está faltando.

Una forma de comprender este proceso es eliminando sus componentes uno por uno para ver cómo afecta esto a la regeneración. La doctora Alice Accorsi, investigadora postdoctoral en mi laboratorio, está trabajando conmigo en esta búsqueda usando una técnica llamada ARN interferente.

El ADN es la guía para la producción del ARN mensajero, el cual a su vez es la guía para producir una proteína específica. El ARN interferente es una molécula de ARN de doble banda que es complementaria a un ARN mensajero específico.

El ARN de doble banda causa la destrucción del ARN mensajero, bloqueando así la producción de la proteína y eliminando su función en la célula. En humanos una proteína llamada beta-catenina es importante para el desarrollo embrionario.

Funciona como un interruptor, controlando la actividad de muchos genes. Las planarias tienen su propia versión de beta-catenina. Por lo que nos preguntamos si esta proteína podría ser importante para la regeneración en estos gusanos.

Nosotros lo que queremos saber es qué pasa cuando los animales no tienen beta-catenina, y si tiene o no tiene un efecto en la regeneración.

Así que preparamos un ARN de doble banda complementario al ARN mensajero de la beta-catenina para bloquear la producción de beta-catenina y ver si esto afectaba la regeneración. Pero primero había que introducir este ARN de doble banda en las células de la planaria.

Lo que ustedes están viendo aquí es un hígado, una pasta de hígado. Es un paté gourmet que nosotros preparamos en el laboratorio para alimentar a nuestros animales. Preparamos el ARN de doble banda, lo mezclamos con el hígado. Agarramos un poquito de ese paté, lo ponemos en la placa de petri donde están residiendo los animales. Los animales empiezan a acercarse al hígado.

Para comer, las planarias usan una estructura en forma de tubo llamada faringe, que sale de la parte ventral del animal. En el extremo de este tubo está la boca.

Esta comida está realmente irrigada a todo lo largo del cuerpo, garantizando que el ARN de doble banda pueda entrarle a todas las células del animal.

Normalmente cuando amputamos la cabeza y la cola de una planaria, el animal regenera tanto la cabeza como la cola en la posición correcta. Pero cuando hicimos esto con animales expuestos a ARN interferente, vimos un resultado asombroso.

Y lo que estamos viendo aquí es un animal que fue tratado con ARN interferente de beta-catenina y lo que podemos ver en este momento es que el animal regeneró la cabeza como lo haría normalmente. Si ahora uno observa lo que ocurrió en la parte posterior del animal, es decir, en la cola, en vez de que se regenerase una cola, lo que se regenera ahora es una cabeza.

Si remover beta-catenina resulta en gusanos con dos cabezas, ¿qué pasaría si hubiera demasiada beta-catenina? Sabíamos que otra proteína, llamada APC, cumple la función de mantener bajos los niveles de beta-catenina. Así que para aumentar la beta-catenina era necesario remover el APC.

Preparamos ARN de doble banda, complementario al ARN mensajero de APC, para así bloquear la producción de la proteína y ver si esto afectaba a la regeneración. Entonces, sintetizamos ARN interferente contra el APC y se lo damos de comer a los animales.

El APC fue entonces eliminado. La beta-catenina se empieza a acumular. Vamos a cortar la cabeza, vamos a cortar la cola, y seguimos nuevamente los contextos de regeneración. Y el tronco regeneró la cola donde debería, que es la región posterior del animal. Pero en la región anterior, regeneró otra cola.

Esos resultados indican que la beta-catenina y el APC son parte de una línea de dominós moleculares, que instruye a las células troncales a regenerar ya sea una cabeza o una cola.

Al remover la beta-catenina, manipulamos el proceso normal de regeneración, haciendo que las células troncales en ambos extremos regeneraran cabezas. Mientras que al remover el APC, la beta-catenina se acumuló en todo el cuerpo de la planaria, indicándole a las células troncales en ambos extremos que regeneraran colas.

Hemos repetido estos experimentos muchas veces. Y junto con el trabajo realizado por otros científicos, los resultados sugieren que las cabezas normalmente se regeneran en el sitio correcto, porque la actividad de la beta-catenina es naturalmente baja al frente del animal.

Mientras que las colas se regeneran en la parte de atrás porque la actividad de la beta-catenina está naturalmente elevada en estos tejidos. Ahora sabemos que la beta-catenina y el APC son dos proteínas importantes para la regeneración, pero sin duda hay muchas más.

Utilizando ARN interferente y otras técnicas, esperamos poder identificar a todos los componentes de este proceso. Los humanos tienen versiones de muchas, tal vez de todas estas moléculas.

Así que estos experimentos en planarias nos pueden guiar para comprender mejor la biología de la regeneración en los humanos.

Pues, yo pienso que la regeneración, las implicaciones van a ser no solamente a nivel práctico, sino a nivel de entender cómo funciona la vida y qué es la vida. Y a levantarle el velo a muchos aspectos de nuestra biología que desconocíamos.

[MÚSICA]