

INVESTIGACIÓN DESCRITO SU PAPEL EN LA DIFERENCIACIÓN CELULAR Y PROGRESIÓN TUMORAL

Las proteínas Cbx determinan el destino de las células madre

→ Un grupo de investigadores del programa de Diferenciación y Cáncer del Centro de Regulación Genómica (CRG) publica en *Cell Stem Cell*

un estudio sobre la función de las proteínas Cbx, del complejo Polycomb, en la regulación genética de las células madre embrionarias.

Redacción

El complejo represivo de proteínas Polycomb se encuentra implicado en la proliferación de las células madre embrionarias (CME) y controla su diferenciación hacia células especializadas. La investigación de los científicos del Centro de Regulación Genómica de Barcelona ha permitido conocer el papel de diversas proteínas de este complejo (las *Chromobox homolog* o *Cbx2*, 4, 6, 7 y 8, específicamente) en esas fases.

El hallazgo es de gran importancia para conocer por qué una célula madre prolifera, así como los mecanismos moleculares que regulan su diferenciación y también para entender la función de estas proteínas Cbx (y más en general, del complejo Polycomb) en la formación de tumores. El descubrimiento de proteínas esenciales para mantener la pluripotencia de las CME es clave para comprender tanto procesos tumorales como para el avance de la medicina regenerativa.

Aunque desde hace años se conocen los efectos de los complejos Polycomb en la regulación de las CME, es la primera vez que se lleva a cabo un estudio para averiguar la función exacta de dichas proteínas. Por esa razón la investigación es portada del último número de la revista *Cell Stem Cell*.

Luciano Di Croce

Desde que Luciano Di Croce se incorporó al CRG para dirigir el grupo de Eventos Epigenéticos en Cáncer, el enfoque de su investigación es estudiar la función biológica del complejo Polycomb y su papel durante la progresión tumoral. Los estudios anteriores han sido publicados en revistas de alto impacto como *Nature* (2010) y *Cancer Cell* (2007).



otra tiene consecuencias importantes en la capacidad pluripotente de las células madre embrionarias, en la formación de tumores y en la correcta diferenciación celular", aclara Lluís Morey, primer autor del trabajo.

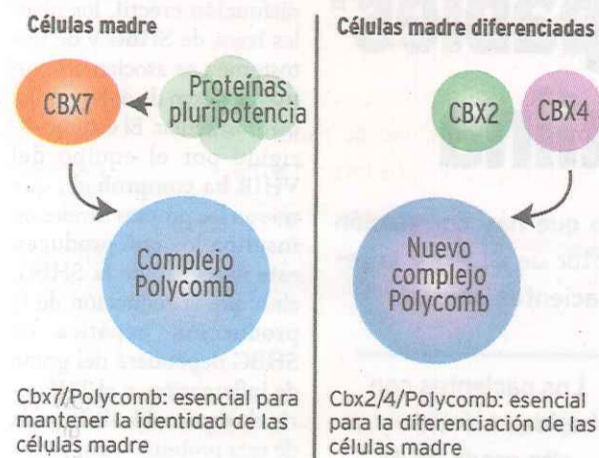
Sin aplicación por ahora

"Encontramos que al eliminar CME después de eliminar una determinada Cbx, los tumores que se forman en modelos animales tenían características diferentes. Eso indica que cada proteína Cbx tiene una función única. Puede que no haya una aplicación médica en el momento, pero seguramente podrá ayudar a dirigir investigaciones que busquen fármacos que bloqueen este tipo de proteínas", dice Luciano Di Croce, profesor Investigador Icrea y coautor del estudio.

El trabajo se ha realizado en colaboración con el grupo de Homeostasis Epitelial y Cáncer dirigido por Salvador Aznar-Benitah (profesor investigador Icrea), del CRG, y con Anton Wutz, del Centro de Investigación en Células Madre Wellcome Trust, de Cambridge (Reino Unido), y gracias a los fondos del Ministerio de Educación y Ciencia (programa Consolider), la Agaur y la beca posdoctoral CRG-Novartis.

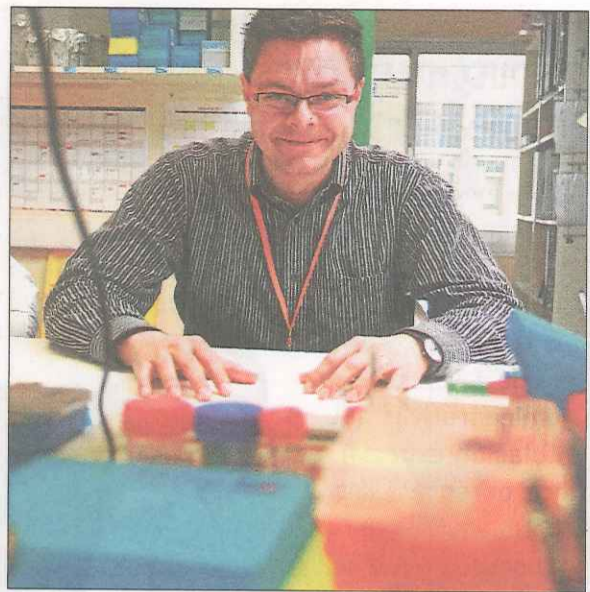
■ (*Cell Stem Cell* DOI: 10.1016/j.stem.2011.12.001).

Función de las proteínas Cbx



Las CME son la base del desarrollo embrionario. Una CME se divide muchas veces (prolifera) y posteriormente esas células se diferencian en células adultas, formando los tejidos de un individuo adulto. "En la fase de proliferación, cuando las

células conservan todavía su capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula (pluripotencia), encontramos la proteína Cbx7; y en la fase de diferenciación, la Cbx7 es reemplazada por las proteínas Cbx2 y 4. El cambio de una proteína Cbx por



Oriol Casanovas, impulsor del proyecto Stromalign.

ONCOLOGÍA MARCADOR DE RESPUESTA

El estroma tumoral podría contribuir a malignización tras la antiangiogénesis

J. Granda Revilla Barcelona

El Instituto Catalán de Oncología ha recibido una de las ayudas *Starting Grant* a la excelencia científica del Consejo Europeo de Investigación. La beca, dotada con 1,5 millones de euros, se ha concedido al proyecto Stromalign, centrado en los mecanismos estromales que contribuyen a la invasión tumoral y la metástasis.

Stromalign es un proyecto de investigación traslacional de cinco años que utiliza modelos animales para aplicar los conceptos en la clínica. Como ha explicado Oriol Casanovas, investigador principal de la iniciativa, "hemos sido dotados de esta cantidad económica por la aplicabilidad y enfoque científico del proyecto. Nos centraremos en las limitaciones de los fármacos antiangiogénicos, porque intentamos ampliar su efectividad y beneficios a largo plazo".

Los estudios en ratones han demostrado que se producen cambios de fenotipo en los tumores tratados con antiangiogénicos, con capacidad de adaptación a los tratamientos. La hipótesis de Stromalign es que esos cambios en modelos animales podrían indicar también un cambio en humanos, que aún no puede percibirse "por no tener la capacidad de apreciar el detalle mecánico, como ocurre en los animales".

El efecto de malignización se traduce en mayor agresividad, con cambios morfológicos y fenotípicos en los tumores, con más invasión a largo plazo. "Ini-

cialmente, hay un efecto beneficioso del tratamiento pero, en la fase de resistencia, se produce este cambio fenotípico", ha descrito Casanovas. El proyecto se centra en la observación de ese proceso en ratones, con el objetivo de aplicarlo en muestra humana y comprobar si está ocurriendo o no en pacientes.

El objetivo final es hallar dianas específicas y marcadores. "En el fondo, no estamos determinando únicamente una nueva diana, sino también qué pacientes tratados con antiangiogénicos tienen un beneficio clínico limitado en el tiempo. Si podemos prever con marcadores estas limitaciones, podremos hacer una predicción de respuesta. Y, si esas moléculas son nuevas dianas terapéuticas, podremos determinar qué pacientes sufren este cambio fenotípico y también cómo impedir que dicho cambio se ejecute".

Otras respuestas

La respuesta del estroma tumoral es diferente en función de los tumores. La dependencia del estroma es común en todos los tumores, dependiendo de él para conseguir vasculatura para crecer y nutrirse, pero las diferencias estromales podrían mostrar diferencias en la respuesta a la medicación antiangiogénica. "El estudio del estroma permitirá valorar efectos un poco más allá del tumor, pues la vasculatura es común en los diferentes tipos tumorales, pero obviamente cada uno de ellos tiene su dependencia de este estroma".

NEUROLOGÍA UN ESTUDIO RELANZA UNA POSIBLE ESTRATEGIA EN ENFERMEDADES PRIÓNICAS

El tratamiento con anticuerpos frente a priones no causa muerte celular neuronal en el hipocampo murino

Redacción

La inoculación de ciertos anticuerpos, ICSM18 y 35, en ratones había demostrado cierta protección frente a los efectos neurotóxicos de las proteínas priones; por ello, se había visto como una posible vía terapéutica a investigar en las enfermedades causadas por estas proteínas anómalas, tales como el mal de las vacas locas, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, pero también, el Alzheimer y Parkinson. Sin embargo, un trabajo publi-

cado en *Science*, en 2004, advirtió de que esa estrategia de inyección de anticuerpos derivaba en la apoptosis neuronal en el hipocampo. En dicha investigación, realizada en el Instituto Scripps (La Jolla, California), se sugería que los anticuerpos actuaban por interconexión o entrecruzamiento (*cross-linking*) sobre los priones normales y sanos, provocando de alguna manera la muerte celular.

Ahora, en el número de este semana, *Science* publica

un breve artículo donde el grupo de John Collinge, del Medical Research Council, en Londres, aporta nuevos datos que desmienten la hipótesis anterior; se reaviva así una estrategia de tratamiento.

Entre las nuevas pruebas expuestas, Collinge expone cómo al inyectar los anticuerpos ICSM18 y 35, más una versión humanizada del anticuerpo ICSM18, en el hipocampo murino no se hallaron rastros de apoptosis neuronal. Los científicos

tampoco constataron muerte celular provocada por estos anticuerpos en otros trabajos previos a este estudio.

Por ello, concluyen que es poco probable que los anticuerpos priónicos causen toxicidad en un hipotético estudio clínico y que estos resultados desmienten la existencia de un modelo en el que la muerte celular neuronal en la enfermedad priónica aparece mediada por los enlaces cruzados de los priones sanos.

■ (*Science* 2012; 335: 52).