



Madrid, jueves 13 de octubre de 2022

Identificado un nuevo mecanismo de diferenciación celular relacionado con la metástasis de cáncer de pulmón

- Investigadores del CSIC han analizado el papel de una proteína relacionada con estados tumorales avanzados en el proceso de transición de células madre a células diferenciadas
- La modulación de los niveles de esta enzima puede ser clave para dirigir de manera controlada la diferenciación celular, fundamental en la aplicación de medicina regenerativa

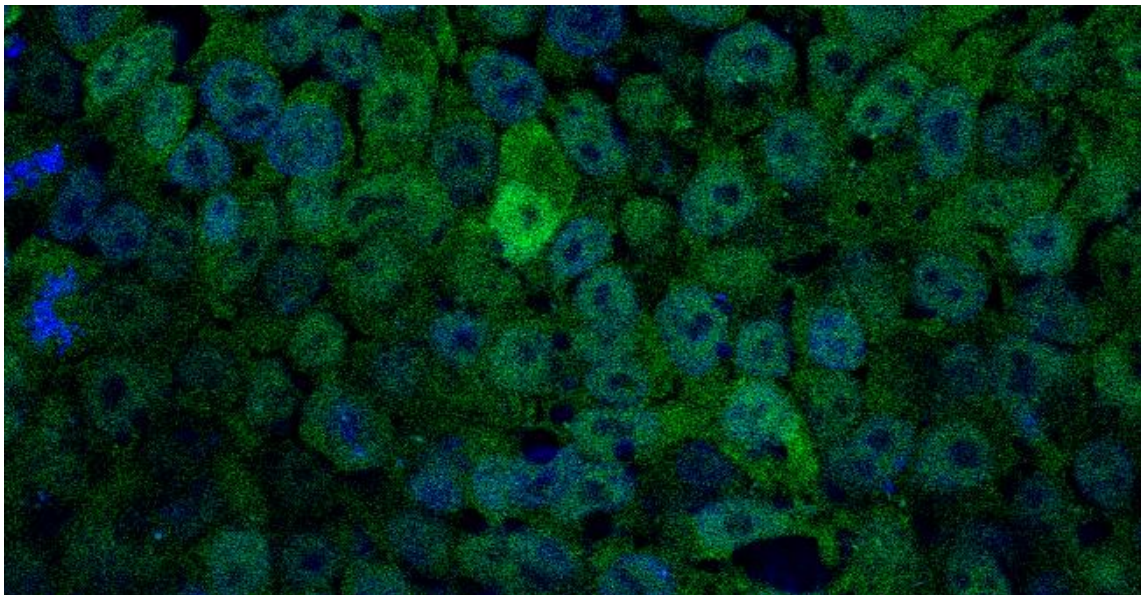


Imagen de células madre embrionarias con bajos niveles de PI3K. /Ana Clara Carrera (CNB-CSIC)

Investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) han liderado un estudio que apunta a las alteraciones de una proteína en las células madre implicadas en la metástasis del cáncer de pulmón. El trabajo, publicado en [Stem Cell Reports](#), ha analizado las alteraciones de la proteína PI3K durante el mecanismo de diferenciación de células madre embrionarias, que pueden dar origen a cualquier otra célula del organismo. La modulación de los niveles de PI3K puede ser clave para dirigir de manera controlada la diferenciación celular, una técnica muy valiosa en la medicina regenerativa.

Los investigadores han explorado el mecanismo que gobierna la transición de las células madre embrionarias hacia células diferenciadas mediante la inhibición o la depleción de PI3K. “Si el proceso de diferenciación es alterado, las células resultantes pueden verse dañadas y dar lugar a varias patologías. Las alteraciones relacionadas con PI3K se asocian con cáncer, trastornos alérgicos, inflamatorios y cardiopatías. Dado su potencial terapéutico, se estudian diversas estrategias para bloquear estas enzimas”, explica **Ana Clara Carrera**, investigadora del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC (CNB) y líder del estudio.

Los investigadores observaron la mutación, actividad y niveles de PI3K en dos líneas celulares de cáncer de pulmón. “Dado que la presencia de esta enzima aumenta en estadios tumorales avanzados, PI3K puede estar implicada en el mantenimiento del fenotipo de las células madre del cáncer, las células que inician la metástasis”, indica Carrera.

PI3K en la diferenciación celular

Un paso crítico en el desarrollo del embrión de mamífero es la formación de las tres capas celulares embrionarias (exterior, media e interior), a partir de las cuales evolucionan los diferentes tejidos humanos. Las capas media e interior se forman en un pliegue que se llama la línea primitiva. “Para mantener el estado de pluripotencia, las células madre embrionarias deben frenar la expresión de los genes de diferenciación y es en esta función donde las PI3K tienen un papel relevante. Sin embargo, también para la diferenciación de las células de las capas media e interior, son necesarias las PI3K” describe **Sudhanshu Yadav**, primer autor del trabajo e investigador postdoctoral en el CNB-CSIC.

“Lo más llamativo de los resultados es que parece existir un equilibrio bien ajustado entre las diferentes acciones de estas proteínas. Por un lado, la función catalítica de las PI3K es necesaria para mantener el estado pluripotente de las células madre humanas. Por otro, la función de andamiaje de PI3Kbeta contribuye al mantenimiento de la pluripotencia, pero también es necesaria para que las células madre sigan sus vías de diferenciación intrínsecas para formar las capas media e interior”, destaca Carrera. Si podemos modular este equilibrio, seríamos capaces de dirigir la diferenciación de las células madre, con un alto impacto en la medicina regenerativa.

Sudhanshu Yadav, Antonio Garrido, M. Carmen Hernández, Juan C. Oliveros, Vicente Pérez-García, Mario F. Fraga, and Ana C. Carrera. **PI3K β -regulated β -Catenin mediates EZH2 removal from promoters controlling primed human ESC stemness and primitive streak gene expression.** *Stem Cell Reports* 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2022.09.003>