

Resum de la conferència pronunciada al Parc Científic de Barcelona el 21 d'abril de 2006 per Anna Bigas Salvans: «Dissecting Notch functions during hematopoietic ontogeny in the mouse embryo» («Funcions de Notch durant el desenvolupament hematopoètic en l'embrió de ratolí»)

L'estudi de les cèl·lules mare del sistema hematopoètic és de gran importància tant en fisiologia, pel seu possible ús terapèutic, com en patologia, per a entendre la generació de leucèmies.

Un dels models experimentals *in vivo* que permet estudiar les primeres cèl·lules mare hematopoètiques és l'aorta de l'embrió de ratolí entre el novè i el dotzè dia de desenvolupament.

El nostre grup ha demostrat que l'activació del receptor de membrana Notch és necessària perquè es generin aquestes primeres cèl·lules hematopoètiques en la paret ventral de l'aorta embrionària. Quan eliminem el senyal de Notch, ja sigui utilitzant ratolins modificats genèticament o utilitzant inhibidors farmacològics d'aquesta molècula, no es forma cap tipus de cèl·lula hematopoètica, incloent-hi les mateixes cèl·lules mare. En l'àmbit molecular, hem descobert que Notch regula directament l'expressió del gen *GATA-2*, que és imprescindible per a iniciar el programa hematopoètic, i manté la integritat del compartiment de cèl·lules mare.

Actualment treballem per identificar més gens diana de Notch implicats en la regulació del programa de diferenciació hematopoètic i definir quins dels lligands de Notch indueixen a l'activació d'aquesta via en les cèl·lules mare. A més, volem investigar la implicació de la via de Notch en el manteniment de les cèl·lules mare leucèmiques, responsables, segons sembla, de la generació de les leucèmies.

També estudiem altres vies de senyalització que són importants durant el desenvolupament i l'oncogènesi, i la manera com potencien o antagonitzen les

funcions de Notch. Diferents treballs desenvolupats en el nostre laboratori han permès demostrar que les vies de Wnt i de NFkB estan directament implicades en la regulació transcripcional de gens regulats per Notch, com ara *hes1*. Així mateix, aquest mecanisme té implicacions molt importants en la diferenciació cel·lular i probablement en la generació de diferents tipus de tumors sòlids i leucèmics.

Pensem que els resultats d'aquests estudis contribuiran a millorar els tractaments de medicina regenerativa a partir de cèl·lules mare i la recerca de noves dianes per a tractaments antitumorals.