

En las últimas décadas, las células troncales o células madre han generado un gran interés en diversas áreas de la medicina y la investigación biomédica, sobre todo en campos como la regeneración y terapia celular.

Las células mesenquimales estromales, pertenecientes al tipo de células madre adultas, están en el punto de mira en este campo debido a sus características biológicas favorables como su multipotencia, efecto paracrino, propiedades inmunomoduladoras, conducta migratoria, así como a la ausencia de connotaciones ético-morales.

Uno de los problemas principales del mantenimiento de las células madre en cultivo es la rapidez con la que estas células se vuelven senescentes, habiéndose demostrado que cultivar estas células en condiciones de hipoxia favorece el mantenimiento de las características primordiales de las células madre.

La habilidad de percibir y responder a cambios en la concentración de oxígeno es una propiedad fundamental de las células eucariotas. Dicha propiedad conduce a la adaptación del metabolismo celular y a la regulación de la transcripción génica mediante los factores inducibles por hipoxia (HIF), siendo el factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) el mecanismo molecular mejor descrito para el mantenimiento de la homeostasis del oxígeno.

Por otra parte, una de las principales vías implicadas en el mantenimiento del estado indiferenciado de las células madre es la vía de Notch, que modula la transcripción en diversos tipos celulares, vinculando la decisión del destino celular de una célula a la de la célula vecina. Los efectos de Notch en el mantenimiento de la indiferenciación celular o en la iniciación de la diferenciación son dependientes de ambiente y tiempo, garantizando así un equilibrio adecuado entre las células madre y su progenie, interfiriendo o favoreciendo el compromiso celular. Numerosos artículos relacionan las vías HIF y Notch, pero todavía permanecen por esclarecer diversos puntos de la interacción entre ambas vías.

La SUMOilación es una modificación postraduccional mediante la cual se une de manera covalente la pequeña proteína SUMO (Small Ubiquitin-related modifiers) a otras proteínas. Las consecuencias de la SUMOilación son diversas y dependen de la proteína que ha sido modificada. Las funciones que se ven alteradas mediante esta modificación son la transcripción, la proliferación, la reparación del ADN y la localización nuclear entre otras.

Dada la relación ya descrita entre la hipoxia y la modificación postraduccional SUMO surge este trabajo, donde se describe la interacción entre las vías de HIF, Notch y SUMO. A lo largo de este estudio, hemos relacionado la estabilización de HIF-1 α con el incremento directo de los niveles generales de SUMO1 y con la consecuente SUMOilación de las proteínas. Entre la SUMOilación de diferentes proteínas incluimos el dominio intracelular de Notch 1 (N1ICD), modificación no descrita hasta el momento.

En la presente tesis, esclarecemos los mecanismos de interacción entre estas tres vías altamente conservadas en eucariotas y describimos los sitios clave de SUMOilación de N1ICD. Por otra parte, dilucidamos cómo esta interacción modula el comportamiento de las células mesenquimales estromales con el fin de poder mejorar sus propiedades en vistas a su uso terapéutico.