

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

### Nuevas estrategias en el campo de la medicina regenerativa: la reprogramación celular

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_RPC.2017.02.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2017.02.1)



Felipe Ortega de la O.  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular IV, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid

#### Biografía

Doctorado en Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Complutense de Madrid. Realizó la tesis bajo la dirección de las Doctoras Raquel Perez-Sen y María Teresa Miras-Portugal en el estudio de las vías de señalización activadas por receptores purinérgicos en neuronas granulares de cerebelo. Posteriormente se trasladó a Múnich y luego a Mainz donde realizó sus estudios postdoctorales en los laboratorios de la Dra. Magdalena Götz y del Dr. Benedikt Berninger. Allí investigó mecanismos involucrados en la neurogénesis y oligodendrogénesis adulta en la zona subependimial de ratón y también tuvo ocasión de colaborar en el incipiente campo de la reprogramación *in vivo* en trabajos pioneros del grupo del Dr. Berninger. Actualmente ha regresado a la UCM como investigador Ramón y Cajal y combina ambas estrategias, estudiando el papel de los receptores purinérgicos en la neurogénesis adulta así como en el desarrollo del sistema nervioso central y sus posibles aplicaciones terapéuticas.

<http://www.sebbm.es/>

#### HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

#### Resumen

**Los impresionantes avances en el campo de la reprogramación celular llevados a cabo durante los últimos años dibujan un futuro prometedor para la medicina regenerativa. Tanto la diferenciación dirigida y posterior trasplante de células madre pluripotentes, como la reprogramación directa *in vivo*, constituyen dos interesantes y esperanzadoras vías terapéuticas para el futuro.**

#### Summary

**The outstanding research performed in the last years within the cellular reprogramming field underlies a promising future for the regenerative medicine. Both directed differentiation and subsequent transplantation of pluripotent stem cells and the *in vivo* direct reprogramming constitute two challenging and encouraging therapeutic strategies for the upcoming future.**

La capacidad del cuerpo humano para regenerarse es limitada y además varía de unos tejidos a otros. Órganos vitales para el correcto funcionamiento del organismo, como el páncreas o el cerebro, tienen una escasa capacidad de reparación, que puede además verse mermada con el envejecimiento o con la aparición de situaciones patológicas. Muchas enfermedades son causadas por

pérdida, en cantidad o en funcionalidad, de poblaciones celulares específicas. Dentro de estas patologías se incluyen, por ejemplo, las enfermedades neurodegenerativas, algunos tipos de ceguera y sordera, diabetes y determinadas enfermedades cardíacas o hepáticas. Gracias a los experimentos pioneros de John Gurdon y Shinya Yamanaka en el campo de la reprogramación genética (1) se han abierto nuevos y prometedores caminos dentro de la medicina regenerativa con el objetivo de reponer las células perdidas como consecuencia de enfermedades. Dos grandes alternativas terapéuticas se postulan como las más prometedoras. La primera se centra en la extracción de células del paciente que son reprogramadas a células madre pluripotentes (aquellas que pueden dar lugar a cualquier linaje celular del organismo) (2). Posteriormente son expandidas *in vitro*, diferenciadas al tipo celular afectado por la patología y trasplantadas de nuevo en el individuo. Este método conlleva, por un lado, la increíble ventaja de poder generar cualquier tipo de célula necesaria, y por otro el hecho de que los trasplantes son autólogos y, por lo tanto, incapaces de generar rechazo por parte del sistema inmune (3). La segunda vía terapéutica consistiría en potenciar la regeneración desde dentro del propio tejido. Para ello, se induce la conversión de otros tipos celulares

residentes en el propio órgano y no afectados por la patología, en las células objetivo que repondrán la población diezmada por la enfermedad. Este fenómeno se conoce como reprogramación directa de linaje *in vivo* o transdiferenciación (4). A las ventajas mencionadas en la anterior estrategia, se une el hecho de que se evita realizar trasplante alguno, reduciéndose el grado de invasividad de la técnica así como la muerte celular que muchas veces tiene lugar en las células trasplantadas. Además, la reprogramación *in vivo* implica la transformación directa de un tipo celular en otro, evitando el paso intermedio de inducción de células madre pluripotentes, y reduciendo por tanto el peligro potencial de tumorigénesis que estas últimas tienen asociado. Por último, esta estrategia de reprogramación trata siempre de seleccionar poblaciones celulares que llevan a cabo de forma constitutiva una continua regeneración de su remanente celular (como los astrocitos en el cerebro o las células  $\alpha$  del páncreas). La renovación constante evita que, como consecuencia de su transformación, se pierda la funcionalidad de estas células por agotamiento de la población. Actualmente, la reprogramación *in vivo* se enfrenta al desafío de intentar cumplir requisitos

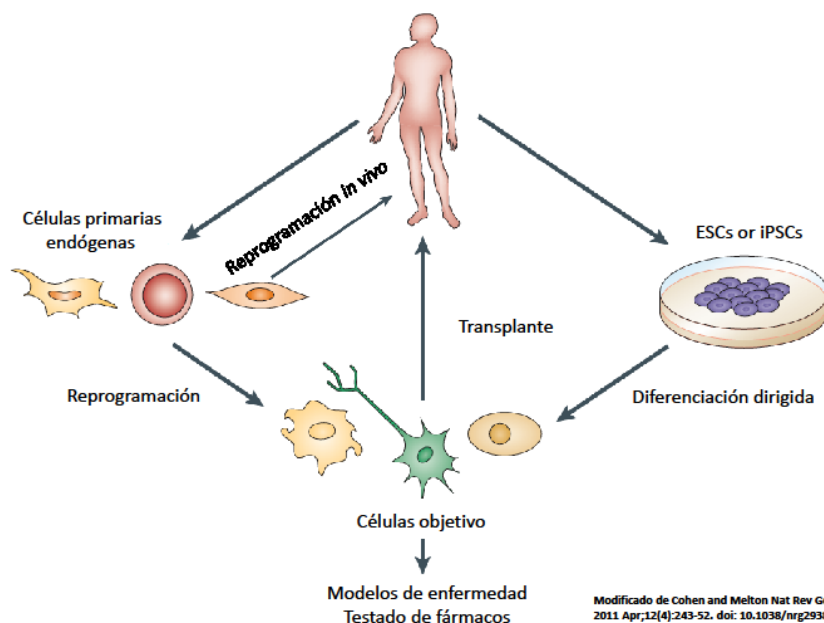
imprescindibles para que la regeneración terapéutica se complete de una forma exitosa; el primero como hemos citado ya, es la correcta elección del tipo celular endógeno que va a ser reprogramado. Éste debe ser capaz de auto-regenerarse e idealmente debería compartir un origen embrionario lo más parecido posible a las células de destino, ya que esto los relaciona en cuanto a su perfil de actividad génica (segundo desafío de la reprogramación). En esencia podríamos comparar el genoma y la actividad de los genes con una gran mansión llena de miles de puertas. Durante el desarrollo embrionario, las células madre iniciales poseen la gran mayoría de estas puertas abiertas y accesibles. A lo largo del proceso de generación de los distintos órganos y tejidos, a medida que las poblaciones celulares se van especializando, muchas de estas puertas y corredores se van cerrando y abandonando, dejando únicamente activas aquellas que son necesarias para producir la maquinaria celular asociada a un tipo celular específico. Conocer la información relativa a la expresión génica de los diferentes tipos celulares confiere al investigador la capacidad de activar/abrir determinados genes/puertas concretos que permiten la transformación de esas células en aquellas que deseamos

regenerar. Además la transformación debería ser lo más completa posible, adquiriendo las células reprogramadas la total funcionalidad del nuevo grupo al que pertenecen, lo que es vital para que la reparación del daño sea efectiva. Así mismo, en muchas ocasiones, las patologías generan entornos tisulares hostiles para las células reprogramadas, luego es labor del investigador tratar de identificar y paliar las señalizaciones dañinas para la incipiente población terapéutica. Por último, aunque no por ello menos importante, las células reprogramadas deben ser capaces de integrarse en los circuitos funcionales del órgano, previamente establecidos y altamente coordinados en los tejidos adultos y diferenciados, lo que supone un gran reto que no siempre es fácil superar. A pesar de todos estos condicionantes, recientes investigaciones han conseguido prometedores estudios en modelos animales, regenerando poblaciones celulares en cerebro (5), páncreas (6) o corazón (7), iniciando un esperanzador camino para la medicina regenerativa.

**Referencias**

- 1.- [https://es.wikipedia.org/wiki/Reprogramaci%C3%B3n\\_gen%C3%A9tica](https://es.wikipedia.org/wiki/Reprogramaci%C3%B3n_gen%C3%A9tica)
- 2.- [https://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula\\_madre](https://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula_madre)
- 3.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730380/>
- 4.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25720960>
- 5.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699832/>
- 6.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4988312/>
- 7.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4674326/>

**Figura. Resumen de las principales estrategias terapéuticas que emplean la reprogramación celular y sus aplicaciones.**



Modificado de Cohen and Melton Nat Rev Genet. 2011 Apr;12(4):243-52. doi: 10.1038/nrg2938