

---

## Reprogramación celular: una revolución en la investigación biomédica

### *Cell reprogramming: a revolution in biomedical research*

**Ernesto Cruz Peña; <sup>I\*</sup> Dra. Llanetsy Llanes Mesa. <sup>II</sup>**

I. Estudiante de 4<sup>to</sup> año de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

II. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral e Histología. Profesora Asistente. Investigador Agregado. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

\* Correspondencia. Correo Electrónico: [ernestocp.cmw@infomed.sld.cu](mailto:ernestocp.cmw@infomed.sld.cu)

---

#### **ESTIMADO DIRECTOR:**

La ciencia y la tecnología tienen un avance incontenible, cada día se desarrolla aún más la nanotecnología aplicada a la medicina o la ingeniería de tejidos y surgen nuevas técnicas de diagnóstico y terapias celulares. En este sentido, la investigación con células madre (stem cells) abrió un abanico de posibilidades para que los científicos exploren nuevos campos de la medicina para tratar enfermedades como el cáncer u otras enfermedades que aún persisten sin cura a pesar de que existen disímiles tratamientos médicos. <sup>1</sup>

Durante muchos años los biólogos tuvieron muy claro que tan sólo las llamadas células troncales (pluripotentes) tenían la capacidad de elegir en qué tipo celular se iban a convertir, se creía que el viaje era en una única dirección: de inmaduras a maduras, pero los tra-

bajos de John B. Gurdon y Shinya Yamanaka demostraron que la dirección opuesta también era posible; las células adultas pueden reprogramarse hacia atrás para convertirse en células inmaduras capaces de generar células de cualquier tipo. <sup>2</sup>

Por estos descubrimientos, John B. Gurdon y Shinya Yamanaka recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en el 2012, al demostrar que cualquier célula en división del organismo puede ahora convertirse en una célula madre pluripotente. Estas células pluripotenciales iPS serían entonces el equivalente de las células embrionarias, tienen la capacidad de generar células diferenciadas. Se define entonces un nuevo concepto: célula Pluripotente Inducida (iPS): célula somática que ha sido sometida a un proceso de reprogramación nu-

clear mediante la expresión ectópica de factores de transcripción específicos y que adquiere características moleculares y funcionales de pluripotencia que la hacen semejante a una célula madre embrionaria.<sup>3, 4</sup>

Esta nueva teoría sorprendió a muchos científicos y cambió la manera de pensar sobre el funcionamiento de las células. Las IPS se han convertido en una importante herramienta para modelar e investigar enfermedades humanas, así como para la obtención de nuevos fármacos.<sup>4, 5</sup>

### **Desde las primeras iPS hasta la actualidad.**

John B. Gurdon conocido como pionero en las investigaciones de transferencia nuclear y clonación, hizo cambiar esta visión de la vida con un experimento en 1962. Supuso, que en el genoma de una célula adulta existe la información para convertirse en cualquier célula. Reemplazó el núcleo del huevo de una rana, con el núcleo de una célula del intestino ya madura. El huevo se desarrolló de forma normal y produjo una rana normal. El núcleo de la célula adulta no había perdido la capacidad de generar todo tipo de células y había sido reprogramado al insertarse en un huevo. Por primera vez se pudo demostrar que las células que ya habían madurado y se habían convertido en algún tipo específico todavía contenían la información genética necesaria para diferenciarse en cualquier tipo celular.<sup>6, 7</sup>

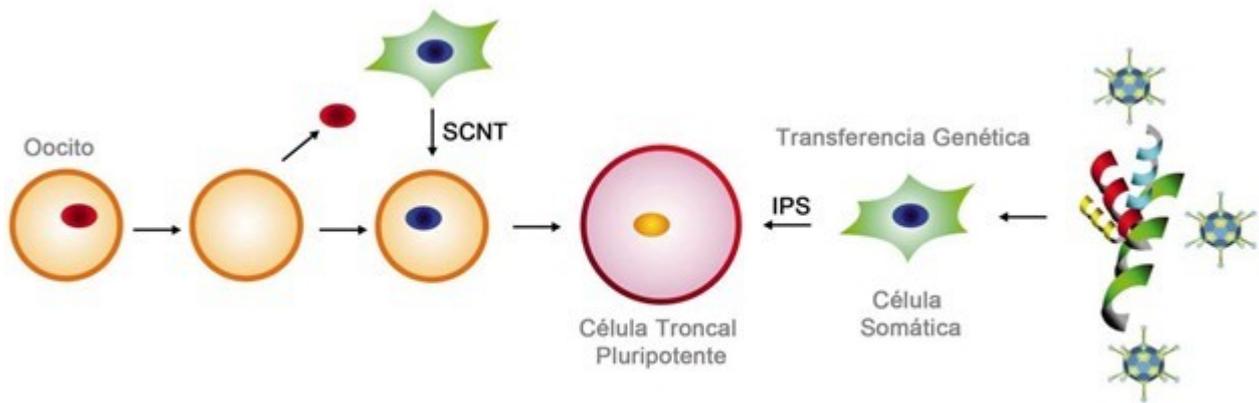
Pero más de cuarenta años después un anuncio de *Nature* en su edición del 10 de enero 2008 con el título *A new year and a new era* muestra un gran adelanto que rompe la barrera del conocimiento, investigadores japoneses bajo la

dirección de Shinya Yamanaka realizaron otro experimento trascendental en sus investigaciones con células madre. Se propusieron investigar qué genes hacían que las células madre permanecieran inmaduras.

Después de varios intentos encontraron que solo cuatro genes lo conseguían. El propio Yamanaka describe como tomaron fibroblastos de la dermis de una mujer de 36 años e introdujeron en ellos los genes hallados, y al hacerlo, lograron programar los fibroblastos maduros a células madre pluripotentes inducidas que podían generar todo tipo de células, como neuronas u otros fibroblastos. La obtención de células iPS a partir de fibroblastos mediante los mismos cuatro genes ya nombrados. La morfología, expresión genética, antígenos de superficie, capacidad proliferativa, actividad telomerasa y estatus epigenético eran equivalentes a las Células madre embrionarias.<sup>7</sup>

### **Reprogramación celular y papel de los factores de transcripción.**

La Reprogramación celular se define como la técnica mediante la cual se consigue que el perfil de genes concretos que se expresan en un determinado tipo celular se altere, y genes que dejaron de expresarse en una determinada etapa del desarrollo vuelven a expresarse, al modificar la forma y la biología de la célula reprogramada. De esta manera, adquieren un nuevo potencial de diferenciación y duplicación que parecía perdido. Con esta técnica es posible convertir una célula de la piel en una neurona o en cualquiera de los 220 tipos celulares que componen el organismo (figura 1).<sup>6-8</sup>



**Figura 1.** Vías de obtención de las IPS.

La publicación de los resultados del grupo de Takahashi y Yamanaka, presentan evidencia de que un grupo de cuatro factores de transcripción, Oct3/4, Sox2, Klf4 y c- Myc, eran suficientes para reprogramar fibroblastos murinos y generar células con un fenotipo similar a las ESCs, a las cuales ellos denominaron células madre pluripotentes inducidas, iPS, causó un gran impacto en la comunidad científica en el campo de las células madre.

La regulación del estado de pluripotencia está mediada de manera especial por Oct4, Sox2 y Nanog. Estos factores de transcripción conforman una intrincada red de interacciones a través de la formación de heterodímeros que actúan sobre los promotores de los genes blancos, inducen la expresión de genes que promueven la pluripotencia e inhiben genes que median la diferenciación, además de regular su propia expresión.<sup>9</sup>

### **Modelos de generación de células iPS**

Shinya Yamanaka ha propuesto dos modelos de generación de células pluripotentes a partir de células somáticas: el modelo Élite y el modelo Estocástico.<sup>10</sup>

El modelo élite asume que solo una pequeña

fracción de la población de células somáticas es susceptible de ser reprogramada. Este modelo a su vez podría subdividirse en un modelo élite predeterminado y un modelo élite inducido.<sup>10</sup>

En el modelo élite predeterminado las células competentes para la reprogramación serían células madre o células progenitoras presentes en la población de células somáticas y que se encuentran formando parte de los tejidos adultos. Sin embargo, el hecho de que la eficiencia de la reprogramación sea muy dependiente del método utilizado, no parece apoyar este modelo.<sup>10</sup>

El modelo élite inducido asume que la reprogramación depende de la activación o inactivación de ciertos factores no identificados hasta ahora, como resultado de la integración viral durante la transducción de los factores de reprogramación. Sin embargo, la evidencia sugiere que la integración viral no requiere de sitios específicos para que la reprogramación celular se lleve a cabo y se ha demostrado que iPS derivadas de hepatocitos, fibroblastos y células gástricas de ratón, no muestran sitios comunes de integración retroviral. Por otra

parte, la generación de iPS, sin el uso de vectores retrovirales (proteína recombinante o moléculas pequeñas) tampoco apoya este modelo.<sup>10</sup>

El modelo estocástico por su parte propone que la mayoría, si no todas las células somáticas tienen la capacidad de ser reprogramadas a células iPS. De acuerdo con Yamanaka, la diferenciación celular podría describirse como una bola rodando cuesta abajo por la pendiente de una colina epigenética, pasa por un estado pluripotencial y desciende hasta un estado de compromiso de linaje.<sup>7, 9</sup>

Esta forma de obtención encierra como bien se afirmó con anterioridad el mejor reflejo de lo postulado por Yamanaka.

### **El futuro de las iPS**

La producción de iPS con características genéticas y funcionales muy similares a las de las células madre embrionarias ha generado grandes expectativas en la comunidad científica, ya que ofrece la posibilidad de generar iPS paciente-específicas, con una metodología más asequible, permite una transición mucho más rápida hacia las aplicaciones clínicas y la medicina regenerativa y sin los cuestionamientos éticos de las células madre embrionarias humanas por no tener que destruir un embrión. El disponer de líneas iPS humanas permitirá varias aplicaciones en el campo de la medicina del siglo XXI:

1. El diseño de terapias más seguras al utilizar iPS. Es necesario desarrollar protocolos para la correcta caracterización y aislamiento de líneas celulares completamente reprogramadas y caracterizadas. Por otra parte, es necesario también establecer su estabilidad genómica y cromosómica y protocolos adecuados de diferenciación a los linajes celulares requeridos para

terapias específicas y evaluar su potencial teratogénico.<sup>11</sup>

2. Desarrollar modelos in vitro para el estudio de las bases celulares y moleculares de diversas enfermedades. Así lo demuestran los avances en Parkinson, diabetes,  $\beta$  Talasemia y anemia de Fanconi, y enfermedades cardiovasculares, entre otras. La reprogramación celular significa que los científicos pueden ahora acceder a un gran número de neuronas de un tipo particular (células cerebrales) que están afectadas por la enfermedad de Parkinson. Los investigadores primero generan células iPS a partir, por ejemplo, de biopsias de piel de pacientes con Parkinson, y luego usan éstas células iPS para producir neuronas en el laboratorio. Las neuronas tienen el mismo fondo genético que las células de los propios pacientes. Así, el científico puede trabajar de forma directa con neuronas afectadas por la enfermedad de Parkinson en una placa y estudiar qué va mal en las células y porqué. Los modelos celulares de enfermedades como este pueden también usarse para buscar y testar nuevos fármacos para tratar o proteger a los pacientes contra la enfermedad.<sup>11</sup>

3. Disponer de modelos in vitro para ensayos farmacológicos y diseño de nuevos medicamentos.<sup>11</sup>

4. Establecer modelos para el estudio de la diferenciación celular.<sup>5, 11</sup>

La utilización de las iPS puede constituir una importante alternativa terapéutica para el ser humano, pues parten con la ventaja de que, al obtenerse del mismo paciente, no presentan problemas de rechazo inmune. Sin embargo, aún no hay un ensayo clínico similar al descrito en ratones.<sup>6</sup>

En tal sentido es importante señalar los traba-

jos del grupo de Rudolf Jaenisch, que reprodujo el experimento de Yamanaka en ratones; además, ideó y puso en práctica un procedimiento para confirmar el potencial terapéutico de las células pluripotenciales inducidas. Lo hizo a partir de células iPS obtenidas de ratones con anemia falciforme y modificada genéticamente, para corregir el defecto asociado al gen de las betas globinas que causa la enfermedad. Una vez seleccionadas y amplificadas, las diferenciaron a células progenitoras de la sangre. Eliminaron las células de la médula ósea de los ratones y repusieron las nuevas células modificadas, que repararon el sistema inmunológico y originaron nuevos hematíes sanos que curaron la patología.<sup>7, 10</sup>

La generación de líneas celulares pluripotentes paciente-específicas a partir de las cuales se pueda generar cualquier linaje celular que se requiera, representa una oportunidad única para el tratamiento de múltiples enfermedades, de una manera eficiente y segura.

Resulta interesante que en la fecha tan reciente como el 21 de febrero de 2017, un estudio llevado a cabo por el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) desvela algunos secretos de esta maquinaria celular. El estudio liderado por María A. Blasco, del Grupo de Telómeros y Telomerasa del CNIO, pone de manifiesto que cuando una célula es reprogramada, sus telómeros se alargan.<sup>12</sup>

Se pudo comprobar que en un organismo adulto, cuando induces la desdiferenciación de las células, los telómeros se alargan, algo consistente con el rejuvenecimiento celular, explica Blasco, este alargamiento es un signo inequívoco de rejuvenecimiento celular, que sea cuantificado por primera vez aquí en un organismo vivo.

La obtención de células madre pluripotentes

inducidas ha sido el resultado de un largo período de investigaciones desde el primer experimento realizado por Sir John B. Gurdon en 1964 y que continúa su perfeccionamiento en numerosos centros de investigación a lo largo del mundo.

La reprogramación celular es una valiosa herramienta para el estudio de las bases moleculares y celulares de múltiples enfermedades, el desarrollo de modelos in vitro para estudios farmacológicos y de manera eventual la obtención de células paciente-específicas para tratamientos de terapia celular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández Bartolomé MJ. Células Madre: La Revolución Celular ¿Estamos frente a un nuevo hito médico? Rev Méd Rosario [Internet]. 2011 [citado 07 Nov 2018];77:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/4e86c5Editorial.pdf>
2. Serrano Tejero F. Transdiferenciación de fibroblastos a hepatocitos mediante reprogramación celular [Tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia; 2013 [citado 07 Nov 2018]. Disponible en: <http://roderic.uv.es/handle/10550/26546>
3. Covarrubias L. El Premio Nobel en fisiología o medicina 2012 reconoce a la reprogramación genómica como la base de la medicina regenerativa del futuro. Rev Fac Med UNAM [Internet]. Mar 2013 [citado 09 Nov 2018];56 (2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=86960501&lang=es&site=ehost-live>
4. Barrera JB, Bota V. No Maleficencia E

- Investigación Con Células Madre Embrionarias. Persona y Bioética [Internet]. Jun 2007 [citado 09 Nov 2018];11(28):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=27748196&lang=es&site=ehost-live>
5. González Figueroa H. La reprogramación celular: una tecnología de avanzada. Biologist (Lima) [Internet]. 2007 [citado 09 Nov 2018];5(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/biologist/v05n2/pdf/a01v05n2.pdf>
6. Velasco I, Kunath T, Ramos Mejía V, Velasco Velázquez MA. Producing Stem Cell-Based Transplants for Future Therapeutic Purposes. Stem Cells International [Internet]. 2017 Dec 11 [citado 09 Nov 2018];[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=126688681&lang=es&site=ehost-live>
7. Técnicas de reprogramación: las lecciones más recientes. Boletín del CEMLA [Internet]. Mar 1984 [citado 09 Nov 2018];30(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=22939341&lang=es&site=ehost-live>
8. Rojas M, Meruane M. Potencialidad celular evolutiva y medicina regenerativa. Int J Morphol [Internet]. 2012 [citado 09 Nov 2018];30(4):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v30n4/art01.pdf>
9. Muñoz L, Concha ML. Células Troncales en el Desarrollo y las Perspectivas de Reprogramación Celular para la Regeneración. International Journal of Morphology [Internet]. Dic 2012 [citado 09 Nov 2018];30(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=87594330&lang=es&site=ehost-live>
10. Lavaut-Sánchez K, Hernández-Ramírez P. Contribución de la genética moderna al desarrollo de la reprogramación celular. Rev Cubana Hematol, Inmunol Med Transf [Internet]. Dic 2010 [citado 09 Nov 2018];26(4):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=60742520&lang=es&site=ehost-live>
11. McHale G, Newton MI. Liquid marbles: topical context within soft matter and recent progress. Soft Matter [Internet]. 2015 Apr 7 [citado 09 Nov 2018];11(13):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25723648>
12. Cubadebate.cu [Internet]. Cuba: Noticia, Salud [actualizado 21 feb 2017; citado 09 Nov 2018]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2017/02/21/revelan-que-la-reprogramación-celular-logra-combatir-el-cáncer/>.

Recibo: 1 de octubre de 2018

Aprobado: 3 de octubre de 2018