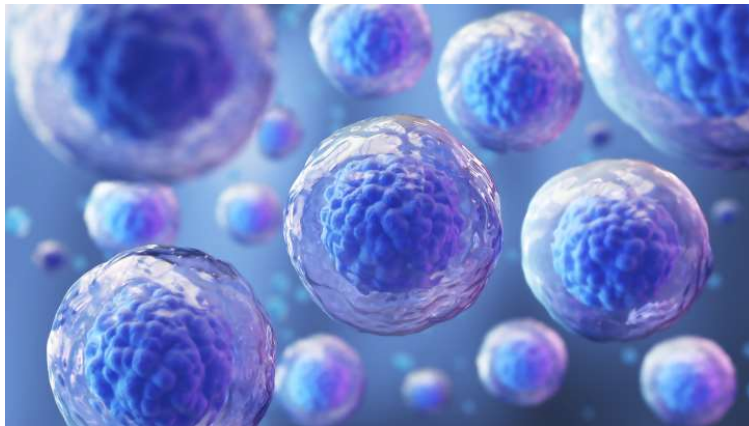


08/04/2022

Inducción de células madre pluripotentes: novedades en medicina regenerativa



La medicina regenerativa busca contrarrestar el envejecimiento y los daños celulares del cuerpo humano. Un nuevo método de obtención de células pluripotentes descubierto por el Dr. Yamanaka en 2012, nombrado reprogramación celular, ha permitido la inducción de células madre pluripotentes (iPSC) a partir de células de la piel. La investigación liderada por el doctor Michael Edel de la Unidad de Anatomía y Embriología de la UAB ha mejorado este método a través de la sustitución del gen c-Myc (oncogen) por Ciclina D1. Esto podría sentar las bases para futuras aplicaciones clínicas.

istock/anusorn_nakdee

La investigación de nuevas tecnologías en medicina regenerativa para contrarrestar el envejecimiento y los daños en el cuerpo humano es un campo de mucho interés. La última tecnología cuenta con métodos de reprogramación celular que dan lugar a células madre pluripotentes inducidas (llamadas iPSC), un proceso que le valió al Dr. Yamanaka el Premio Nobel de Medicina en 2012. Este método abre las puertas a nuevas vías de estudio y tratamiento clínico enfermedades humanas. El método incluye la utilización de los genes Oct3/4, Sox2, Klf4 y c-Myc (gen cancerígeno) para retroceder el reloj de las células de la piel para formar una célula madre pluripotente. Existen nuevas moléculas como los inhibidores AKL5 o los reguladores de la vía mTOR, y promotores de la supervivencia neuronal como la curcumina modificada en combinación con estructuras bio-sintéticas mezcladas con otros

tipos de células madre adultas, y métodos de edición genética, todo por mejorar nuestra habilidad de regenerar tejido dañado.

La misión del laboratorio de la Unidad de Anatomía y Embriología de la UAB liderado por Michael Edel es realizar investigaciones básicas y aplicadas de células derivadas del iPSC. El grupo utiliza modelos de enfermedades humanas para entender cómo las células derivadas del iPSC, como son las neuronas, las células madre del ojo corneal en parches bio-sintéticos, o las células madre pulmonares se pueden utilizar en la clínica para el trasplante en pacientes que de otra forma no se podrían tratar por su tejido dañado o envejecido.

La investigación se centra en cómo mejorar el método del dr. Yamanaka mediante la sustitución del gen del cáncer c-MYC por Ciclina D1 para re-programar las células de la piel a células pluripotentes y mejorar así su estabilidad a la vez que reduciendo su riesgo de cáncer (1), haciendo que sean más seguras para su uso (1-3). La Ciclina D1 promueve el crecimiento y proliferación celular sin el peligro de causar cáncer del gen c-Myc (1). La investigación es fruta de una colaboración con la líder de Europa en estabilidad genética y cáncer en España: Dra. Maria Blasco (CNIO, Twitter: @ADSP_mablasco y @cniostopcancer) y el dr. Manel Esteller (Instituto Carreras, Twitter: @manelesteller y @carrerasijc).

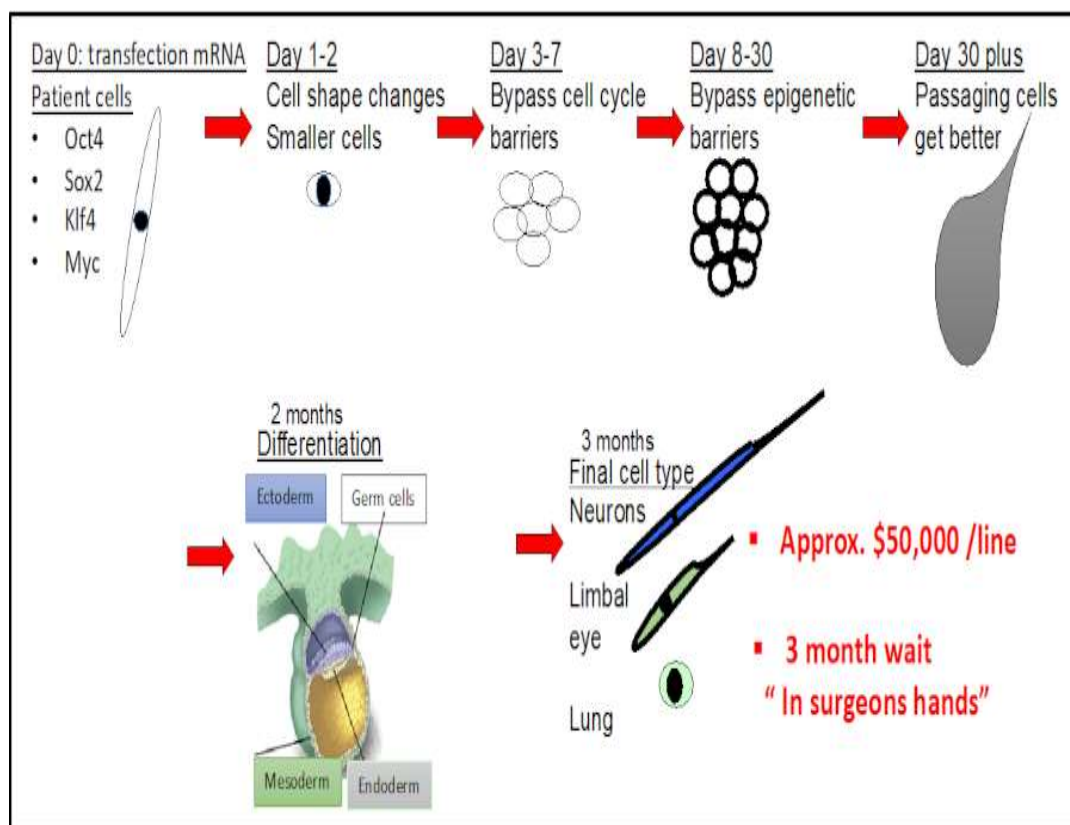


Figura 1: Se deben abordar una serie de barreras para convertir una célula de la piel en una célula madre pluripotente (iPSC) que incluya, (i) el tamaño/forma de la célula, (ii) aumentar la proliferación celular y (iii) restablecer el paisaje epigenético de todos los genes de la célula y tarda 1-3 meses en completar el proceso. Una vez hecha el iPSC, se puede realizar cualquier célula del cuerpo humano, como células madre de neuronas, células madre de los

ojos limbo y células madre pulmonares para estudiar enfermedades humanas y, en el futuro, para el trasplante en personas para regenerar tejidos envejecidos o dañados.

Este cambio en el método del dr. Yamanaka comporta algunas ventajas y desventajas. En primer lugar, el iPSC reduce la necesidad de utilizar animales en investigación mediante un primer cribado con células in vitro como modelo. También elimina los problemas éticos de la destrucción de embriones para obtener células madre pluripotentes, por lo que los embriones ya no son necesarios. Además, el rechazo inmunitario se reduce dado que las células provienen de la misma persona. En cuanto a las desventajas, poco se conoce sobre si las células derivadas de iPSC son funcionales en humanos. Hay muy pocos estudios en humanos, así que todavía no sabemos cómo funcionan. Además, pueden ser peligrosas porque se realizan en el laboratorio, lo que requiere investigación básica para mejorar el método y reducir el riesgo de uso de estas células una vez trasplantadas en humanos.

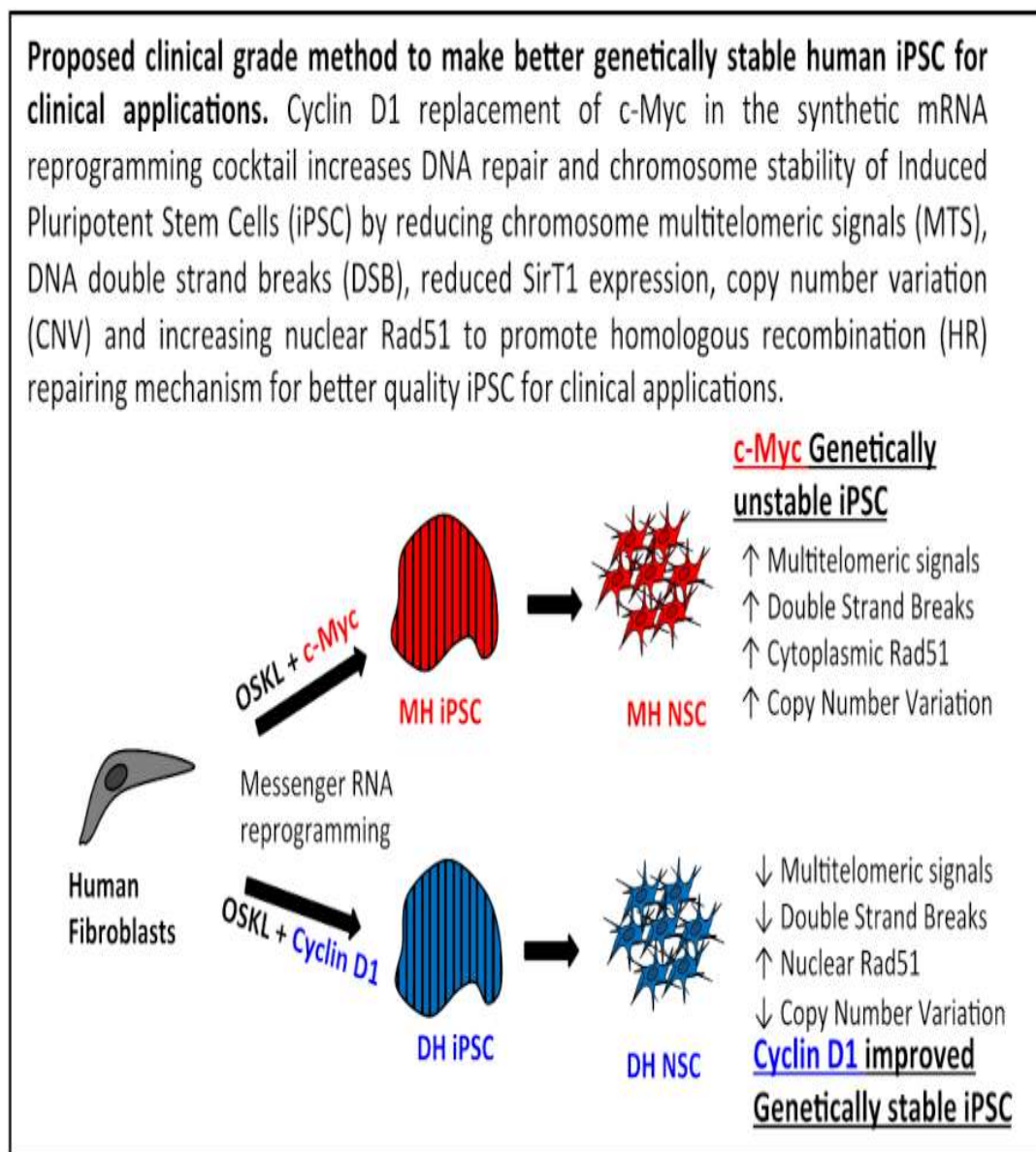


Figura 2: La Ciclina D1 mejora iPSC.

¿La tecnología de células madre iPSC será segura para el uso en humanos? Con muy poca experiencia clínica en trasplantes de células madre derivadas de iPSC, tales como neuronas, células madre del ojo de la córnea o células madre pulmonares en humanos, es difícil saber si son seguras o muy funcionales. Debe hacerse todo lo posible para garantizar que las células estén seguras antes de utilizarlas. Lo más probable es que el futuro aporte muchos más ensayos clínicos que impliquen hiPSC en condiciones, apoyadas por una mejor comprensión de la epigenética de hiPSC y pruebas mejoradas para células que presentan cambios oncogénicos (3).

¿Cómo se puede aplicar esta tecnología? En cuanto a las lesiones medulares, se han probado células madre neuronales derivadas de iPSC en un modelo de lesión medular (4). Los resultados muestran que la combinación de células madre neuronales con pequeñas sustancias químicas puede regenerar el tejido neural. Con estructuras bio-sintéticas se podría mejorar la supervivencia de las neuronas trasplantadas, lo que podría abrir el camino para futuros estudios para ayudar a devolver la función a las personas con lesiones medulares. Esta investigación se realiza en colaboración con la Dra. Victoria Moreno (@lab_moreno en Twitter) en el CIPF de Valencia (@cipfvalencia en Instagram y @cipficiencia en Twitter). Por lo que respecta a las células madre pulmonares para tratar el daño pulmonar, en colaboración con la Dra. Ana Belen Álvarez Palomo (Twitter: @belenalpa) del Banco de Sangre y Tejidos (BST) Barcelona, se demostró que las células madre pulmonares derivadas del iPSC pueden ayudar a regenerar la fibrosis de los tejidos pulmonares dañados. Sin embargo, es necesaria más investigación para llevarlo a las siguientes fases de pruebas clínicas (5). Para los pulmones dañados por COVID-19 u otros virus pulmonares, ésta podría ser una futura opción de tratamiento. En cuanto a las células madre del ojo de la córnea, en colaboración con el profesor Rafael Barraquer del Centro de Oftalmología Barraquer (COB. Twitter: @centrobarraquer), los doctores Gemma Julio, Justin D'Antin, Ricardo Casaroli-Marano y Ana Belen Alvarez. Palomo (Twitter: @belenalpa) (BST), se publicó un futuro mapa de ruta y una revisión sobre el uso de células madre límbicas derivadas de iPSC para tratar los daños en la superficie de la córnea del ojo (6) donde concluyeron que éste era un enfoque muy prometedor a una etapa avanzada para las pruebas en ensayos clínicos humanos.

En conclusión, la investigación del dr. Michael Edel ha mejorado el método de reprogramación celular para generar mejores células genéticamente estables con menor amenaza de cáncer (1), siendo uno de los principales retos del iPSC para aplicaciones de tratamiento de enfermedades humanas. Su investigación espera desarrollar el campo de la medicina regenerativa con iPSC para dejarlo listo para los ensayos clínicos y abordar así otro reto importante: ¿son funcionales las células derivadas del iPSC en humanos (2-3)? Las células derivadas del iPSC, como las células madre del ojo de la córnea o las células madre del pulmón, prometen ofrecer otra opción de tratamiento y para los pacientes que padecen una enfermedad debilitante (4 -6).

Michael Edel

Unidad de Anatomía y Embriología
Facultad de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
Michael.Edel@uab.cat

Referencias

1. New improved method to make iPSC for clinical use:

A synthetic mRNA cell reprogramming method using CYCLIN D1 promotes DNA repair, generating improved genetically stable human induced pluripotent stem cells.

Alvarez-Palomo AB, Requena-Osete J, Delgado-Morales R, Moreno-Manzano V, Grau-Bove C, Tejera AM, Otero MJ, Barrot C, Santos-Barriopedro I, Vaquero A, Mezquita-Pla J, Moran S, Naya CH, Garcia-Martínez I, Pérez FV, Blasco MA, Esteller M, Edel MJ. *Stem Cells*. 2021 Jul;39(7):866-881. doi: 10.1002/stem.3358. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33621399

2. Stem cells and the immune System:

EDEL, MJ et al, **Global Proteomic and Methylome Analysis in Human Induced Pluripotent Stem Cells Reveals Overexpression of a Human TLR3 Affecting Proper Innate Immune Response Signaling.** *Stem Cells*. 2019 Apr;37(4):476-488.

3. Lets talk! Is iPSC safe to use in people?

iPS-Cell Technology and the Problem of Genetic Instability-Can It Ever Be Safe for Clinical Use? Attwood SW, Edel MJ. *J Clin Med*. 2019 Feb 28;8(3):288. doi: 10.3390/jcm8030288. PMID: 30823421

4. Using iPSC derived neurons to treat spinal injuries:

A Hyaluronic Acid Demilune Scaffold and Polypyrrole-Coated Fibers Carrying Embedded Human Neural Precursor Cells and Curcumin for Surface Capping of Spinal Cord Injuries. Elkhenany H, Bonilla P, Giraldo E, Alastrue Agudo A, Edel MJ, Vicent MJ, Roca FG, Ramos CM, Doblado LR, Pradas MM, Manzano VM. *Biomedicines*. 2021 Dec 16;9(12):1928. doi: 10.3390/biomedicines9121928. PMID: 34944744

5. Using iPSC derived lung stem cells to treat lung injury:

Induced pluripotent stem cell-derived lung alveolar epithelial type II cells reduce damage in bleomycin-induced lung fibrosis. Alvarez-Palomo B, Sanchez-Lopez LI, Moodley Y, Edel MJ, Serrano-Mollar A. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Jun 3;11(1):213. doi: 10.1186/s13287-020-01726-3. PMID: 32493487

6. Using iPSC derived lung stem cells to treat eye injury:

Potential Role of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) for Cell-Based Therapy of the Ocular Surface. Casaroli-Marano RP, Nieto-Nicolau N, Martínez-Conesa EM, Edel M, B Álvarez-Palomo A. *J Clin Med*. 2015 Feb 12;4(2):318-42. doi: 10.3390/jcm4020318. PMID: 26239129

[View low-bandwidth version](#)