

## Emocionantes avances de las células madre 'inducidas'

Células madre de pacientes con EH: importante herramienta de investigación y corrigen la mutación de la EH in vitro



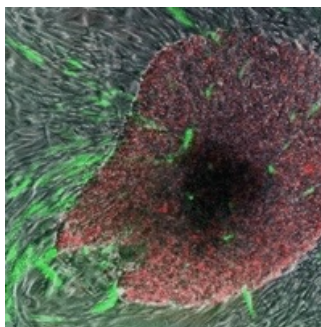
Por Dr Jeff Carroll | 13 de noviembre de 2012 | Editado por Dr Ed Wild

Traducido por Asunción Martínez | Publicado originalmente el 06 de julio de 2012

Las células madre son fuente de gran revuelo para los pacientes que sufren una enfermedad que causa la muerte de las células como la enfermedad de Huntington. Pero si nos fijamos en detalle, la utilización de estas células para ayudar a los pacientes con EH es un problema complejo. Dos nuevos estudios han colocado a las células madre como potentes instrumentos de investigación y han probado que se puede corregir la mutación que causa la EH, en las células cultivadas en un plato.

- Resumen de las células madre

Todos los humanos nos desarrollamos a partir de un huevo fertilizado, el cual se divide una y otra vez hasta formar aproximadamente 50 trillones de células que forman un humano adulto. Cada célula tiene unas propiedades - las células musculares tienen una función distinta a las células de piel, etc. Las propiedades de cada tipo de célula determinan las funciones que puede hacer esa célula.



*'Células madre pluripotenciales inducidas' en verde y en rojo, brillando por encima de las células de la piel que las rodean*

*Imagen por: PNAS*

Durante muchos años los investigadores creyeron que sólo un tipo de célula - llamado **célula madre** - era capaz de dividirse y producir diferentes tipos de células en nuestros cuerpos. El sitio más obvio para encontrar células madre son embriones en los primeros estadios de desarrollo que es donde se encuentran habitualmente. Si bien estas "células madre embrionarias" son

extremadamente útiles - permitiendo a los científicos crecer nuevas células, como las células cerebrales, en el laboratorio - su utilización es ética y legalmente difícil ya que requiere la destrucción de embriones.

En 2006, todo lo que sabemos acerca de las células madre cambió, cuando Shinya Yamanaka descubrió la capacidad de **cualquier** célula adulta para 'reprogramarse' en una célula madre. De repente, no había necesidad de destruir embriones para crear células madre - simplemente se podría tomar una pequeña muestra de piel y reprogramar las células que se encuentran en la piel para convertirlas en células madre. Los científicos han llegado a ser bastante buenos en hacer crecer neuronas, células musculares y otros tipos importantes de células que están dañadas en diversas enfermedades a partir de las células madre, una vez que las tienen.

Estas células reprogramadas se llaman **células madre pluripotenciales inducidas**, o **células iPS**.

Nuestro artículo revisa las ventajas y dificultades de la investigación con células madre para la enfermedad de Huntington.

## Las células madre de los pacientes con EH

En un artículo publicado recientemente en una revista con el extraño nombre de 'Cell Stem Cell', un grupo de científicos que trabajan en colaboración crearon y estudiaron una serie de **células madre pluripotenciales inducidas** a partir de pacientes con EH. Los investigadores tenían curiosidad por ver si las células madre de pacientes con EH se comportarían de manera diferente a las de las personas que no tienen la mutación.

El grupo de científicos analizó cómo se comportan las células en el laboratorio. Tras varias décadas de trabajo se ha visto que las células de los pacientes con EH son anormales, pero nadie ha sido capaz de estudiar antes las células madre con este nivel de detalle, porque eran muy difíciles de obtener.

Resultó que las líneas de células madre creadas a partir de células de pacientes con enfermedad de Huntington **actúan** de forma diferente que las células madre creadas a partir de personas que no tienen EH. Las principales diferencias se refieren a la forma en que las células activan y desactivan los genes y cómo producen energía.

Estas propiedades de las células coinciden en gran medida con las observaciones que los científicos ya habían hecho en otros tipos de células con la mutación de la enfermedad de Huntington, lo que sugiere que estas nuevas células madre serán una herramienta muy útil para entender cómo la mutación altera la función de las células, lo que finalmente lleva a la muerte temprana en la EH.

¿Qué sentido tiene esto? ¿Qué pueden esperar los pacientes con enfermedad de Huntington de estas nuevas líneas celulares? La contribución más importante de las células madre para los pacientes con EH es la provisión de un **modelo** para que los científicos estudien la enfermedad.

Imagínese que usted es una compañía farmacéutica que cree que su nuevo medicamento ayudará a las células a hacer frente a la mutación de la enfermedad de Huntington y mantenerse sanas durante más tiempo. Gracias a estas nuevas células madre, usted puede probar su medicamento en células cerebrales reales generadas a partir de pacientes con EH, en lugar de las células de un ratón o un gusano. Esperemos que esto proporcione resultados mucho más precisos - y que nos ayude a probar medicamentos realmente eficaces en personas.

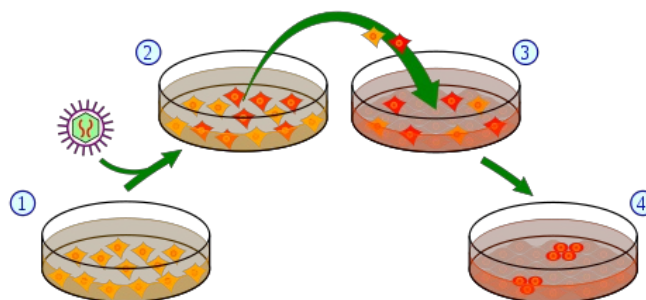
## ¿Reemplazo celular?

Para muchos investigadores y personas que viven con la enfermedad de Huntington sería un sueño que algún día se pudieran reemplazar las células perdidas por otras nuevas - lo que nos permitiría detener, o incluso revertir, los síntomas de las enfermedades degenerativas.

Cultivar células nuevas para reemplazar las que se pierden en una enfermedad se conoce como **terapia de reemplazo celular**, y es una de las razones por las que las células madre despiertan tanto interés. Algunos investigadores creen que el trasplante de células madre en las partes dañadas del cerebro de los pacientes con EH podría reemplazar las células que mueren durante el curso de la enfermedad.

Todavía tenemos que resolver algunos retos científicos antes de que la terapia de reemplazo celular funcione. Primero, ¿qué células deberíamos poner en el cerebro de las personas? Obviamente, nos gustaría reemplazar las células cerebrales que mueren con más células cerebrales, no con células de la piel o musculares. Siguiendo, ¿de dónde sacamos más células cerebrales, y cómo podemos asegurarnos de que su genética 'encaja' con la del paciente?

Aquí es donde entran en juego las células madre "inducidas", por primera vez, en teoría, podríamos tomar una muestra de piel de un paciente con EH, reprogramar las células para convertirse en células madre o neuronas, e inyectar las células madre en el cerebro del propio paciente. Si funciona, esto sería una opción fantástica porque las células serían genéticamente iguales a las del paciente.



*Vista general del proceso de formación de las células iPSC a partir de células de piel. 1) Se cultivan células de piel en un plato y se tratan (2) con genes necesarios para convertirlas en células madre. (3) Un subgrupo de células tratadas recibirán el mensaje de convertirse en células madre pluripotenciales inducidas (4).*

Experimentos recientes con ratas sugieren que las células madre inyectadas pueden formar nuevas células cerebrales que parecen integrarse en el cerebro y ayudar a las ratas a recuperarse del daño cerebral.

## Reparando la mutación de la EH

Los lectores avisados se habrán dado cuenta de un problema - la mutación que causa la EH se encuentra en todas las células de nuestro cuerpo, incluso en las células cutáneas y en cualquier células madre que hagamos con ellas. Así que, incluso si logramos hacer frente a los retos técnicos de la administración de células madre en el cerebro, ¿seguimos teniendo la mutación de la EH en las nuevas neuronas!

La solución ideal para este problema sería si pudiéramos “arreglar” las células madre de los pacientes con EH mediante la eliminación de la mutación que causa la EH, mientras que las células se crecen en un plato. Hay algunas técnicas muy novedosas para hacer precisamente esto - ya hemos hablado en otros artículos de una tecnología, llamada **nucleasas zinc-finger**. Pero, estas tecnologías son nuevas, y probablemente muy lejos de ser aplicadas en pacientes con EH.

Un grupo de científicos dirigidos por Lisa Ellerby del Instituto Buck de Investigación sobre el Envejecimiento ha considerado otro enfoque a este problema. Realizar cambios en los genes de las células madre que crecen en un plato es mucho, mucho más fácil que cambiar el ADN de las personas vivas. De hecho, el proceso se utiliza habitualmente para crear los ratones genéticamente modificados que se utilizan para estudiar biología y medicina en los laboratorios de todo el mundo.

El grupo de Ellerby hizo un experimento muy simple - inyectaron un poco de ADN extra a células madre creadas a partir de un paciente con enfermedad de Huntington que les decía cómo hacer genes normales, en lugar de genes mutados.

La eficacia de este procedimiento es extremadamente baja: de 5 millones de células tratadas, solamente 2 células utilizaron el ADN extra para hacer la corrección apropiada. Pero si utilizamos marcador brillante para marcar las células que sí son capaces de realizar la corrección, podemos aislarlas y cultivarlas.

Este sencillo truco genético ha hecho posible que Ellerby y su grupo hagan una gran cantidad de comparaciones. Podían plantear preguntas tales como, ¿cuál es la diferencia entre una célula con la mutación de la EH y la misma célula una vez corregida la mutación? Su equipo, al igual que el Consorcio de células madre, analizaron décadas de trabajo con células con EH y estudiaron lo que ocurre con las células con EH “reparadas”. Este análisis reveló que algunas de las alteraciones de células con EH se pueden corregir mediante la reparación de la mutación de la EH.

## ¿Problema resuelto?

Esto proporciona información importante para los científicos que estudian la enfermedad de Huntington. Podría ser tan importante como para resolver el problema del tratamiento: ¿cómo hacemos que las nuevas células sean las adecuadas para reemplazar las células perdidas en la EH?

En teoría ahora esto es posible, mediante la reprogramación de las células de la piel de un paciente con EH en células madre. Las células madre se podrían corregir genéticamente mediante la eliminación de la mutación que causa la EH de su genoma. La implantación de dichas células modificadas genéticamente, en teoría, permite que crezcan nuevas neuronas en el cerebro de los pacientes, libres de la mutación de la EH.

Aquí en HDBuzz, estamos satisfechos con la velocidad de estos avances en células madre, y las posibilidades de tratamientos para la EH. Pero también consideramos que el paso de estos grandes saltos a tratamientos para la EH seguirá siendo un proceso muy largo y difícil - de hecho, mucho más difícil que el desarrollo de un medicamento tradicional.

La administración de las células modificadas genéticamente en el cerebro de los pacientes vivos es muy arriesgada y tendrá que ser abordada con mucha cautela. Es probable que se tengan que llevar a cabo muchos años de ensayos de laboratorio cada vez más sofisticados antes de que este método de tratamiento se utilice a gran escala en las personas.

En un plazo de tiempo mucho más corto, sin embargo, estos importantes avances en las células iPS son propensos a ser herramientas muy útiles para la comprensión de la enfermedad de Huntington y la racionalización del proceso de desarrollo de fármacos. Mientras tanto, las células madre como tratamientos se están moviendo lentamente a lo largo de la investigación de terapias para la EH. A la vez que se realizan pruebas con otros tratamientos con plazos más cortos, es fundamental iniciar el desarrollo de estas tecnologías a más largo plazo, pero muy prometedoras.

---

*Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)*

---

## **GLOSARIO**

**células madre** células que se pueden convertir en diferentes tipos de células

**terapias** tratamientos

**eficacia** Una medida de si un tratamiento funciona o no

**genoma** el nombre que se le da a todos los genes que tienen todas las instrucciones para formar una persona u otro organismo

Algunas partes de esta página todavía no han sido traducidas. Se muestran a continuación en el idioma original. Estamos trabajando para traducirlo todo lo antes posible.