

El trabajo lo publica 'Nature' y es un paso más hacia la medicina regenerativa

UN EQUIPO DEL CNIO ES EL PRIMERO EN PRODUCIR CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS EN ORGANISMOS VIVOS ADULTOS

- El grupo de Manuel Serrano logra reproducir en ratones la técnica que, aplicada 'in vitro', valió el Nobel de Medicina en 2012 a Shinya Yamanaka
- Las características de las células madre obtenidas corresponden a un estado primitivo de totipotencia nunca antes obtenido
- La reprogramación local 'in vivo' y las nuevas células con mayor 'poder embrionario' amplían las aplicaciones de esta tecnología a la medicina regenerativa

Madrid, 11 de septiembre, 2013. Un equipo del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) ha sido el primero en conseguir que células adultas de un organismo vivo retrocedan en su desarrollo evolutivo hasta recuperar características propias de células madre embrionarias. El resultado lo ha publicado hoy *online* la revista *Nature*.

Los investigadores han descubierto además que estas células madre embrionarias obtenidas directamente en el interior del organismo tienen una capacidad de diferenciación más amplia que las obtenidas mediante cultivo *in vitro*. En concreto, tienen características de células totipotentes, un estado primitivo nunca antes obtenido en un laboratorio.

El trabajo, desarrollado en el CNIO, ha sido liderado por Manuel Serrano, director del Programa de Oncología Molecular y jefe del laboratorio de Supresión Tumoral. La investigación contó con el apoyo del equipo de Miguel Manzanares, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC).

Las células madre embrionarias son la principal apuesta para la futura medicina regenerativa. Son las únicas capaces de generar cualquier tipo celular de los cientos de tipos celulares que conforman un organismo adulto, por lo que constituyen el primer paso para la curación de enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson o la diabetes. No obstante, este tipo de células tiene una brevísima existencia, limitada a los primeros días del desarrollo embrionario, y no existen en ninguna parte del organismo adulto.

HACIA LA MEDICINA REGENERATIVA

Uno de los mayores hitos en la reciente investigación biomédica fue el protagonizado por Shinya Yamanaka en 2006, cuando consiguió crear en el laboratorio células madre embrionarias (células madre pluripotentes inducidas *in vitro*, o iPSCs *in vitro*) a partir de células adultas, mediante un cóctel de tan solo cuatro genes. El hallazgo de Yamanaka, por el que se le concedió el Premio Nobel de Medicina en 2012, abrió un nuevo horizonte en la medicina regenerativa.

Los investigadores del CNIO han dado un paso más, al conseguir lo mismo que Yamanaka, pero esta vez dentro del propio organismo, en ratones, sin necesidad de pasar por placas de cultivo *in vitro*. Generar estas células dentro de un organismo acerca todavía más esta tecnología a la medicina regenerativa.

El primer desafío de los investigadores del CNIO fue reproducir el experimento de Yamanaka en un ser vivo. Para ello escogieron al ratón como organismo modelo. Usando técnicas de manipulación genética, los investigadores crearon ratones en los que se puede activar a voluntad los cuatro genes de Yamanaka. Cuando activaron estos genes, observaron que las células adultas fueron capaces de retroceder en su desarrollo evolutivo hasta células madre embrionarias en múltiples tejidos y órganos.

María Abad, primera autora del artículo e investigadora del grupo de Serrano, afirma: “Este cambio de dirección en el desarrollo no se ha observado nunca en la naturaleza. Hemos demostrado que podemos obtener células madre embrionarias también en organismos adultos y no sólo en el laboratorio”.

Manuel Serrano añade: "Ahora podemos empezar a pensar en métodos para inducir regeneración de manera local y transitoria en un determinado tejido dañado".

Las células madre obtenidas en los ratones presentaban además características de totipotencia nunca generadas en un laboratorio, equivalentes a las de los embriones humanos de 72 horas de gestación, compuestos por una masa de tan solo 16 células.

En comparación con las células obtenidas con la técnica desarrollada por Yamanaka, las células madre obtenidas en el CNIO representan así un estadio embrionario aún más temprano, con mayores capacidades de diferenciación.

Los autores fueron incluso capaces de inducir la formación de estructuras pseudo-embrionarias en las cavidades torácica y abdominal de los ratones. Estos pseudo-embriones presentaban las tres capas propias de los embriones (ectodermo, mesodermo y endodermo), estructuras extraembionarias como el saco vitelino e incluso signos de formación de células sanguíneas.

"Estos datos nos dicen que nuestras células madre son mucho más versátiles que las células iPSCs in vitro de Yamamaka, cuya potencialidad genera las distintas capas del embrión, pero nunca tejidos que sustentan el desarrollo de un nuevo embrión, como la placenta", precisa la investigadora del CNIO.

FUTURAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los autores recalcan que las posibles aplicaciones terapéuticas del trabajo aún están lejos, pero admiten que sin duda pueden significar un cambio en el rumbo de las investigaciones con células madre, en la medicina regenerativa o en la ingeniería tisular.

"Nuestras células madre sobreviven también fuera de los ratones, en cultivo, por lo que podríamos, además, manipularlas en el laboratorio", sostiene Abad, y anuncia: "El siguiente paso es estudiar si estas nuevas células madre son capaces de generar de una forma más eficiente distintos tejidos, como páncreas, hígado o riñón".

El trabajo ha contado con financiación del Ministerio de Economía y Competitividad, el European Research Council, la Comunidad de Madrid, la Fundación Botín, la Fundación AXA y la Fundación Ramón Areces.

Artículo de referencia:

Reprogramming in vivo produces teratomas and iPSCs with totipotency features.

María Abad, Lluc Mosteiro, Cristina Pantoja, Marta Cañamero, Teresa Rayón, Inmaculada Ors, Osvaldo Graña, Diego Megías, Orlando Domínguez, Dolores Martínez, Miguel Manzanares, Sagrario Ortega, Manuel Serrano. NATURE (2013). DOI: 10.1038/nature12586



Manuel Serrano y Maria Abad. / CNIO



Animación disponible en YouTube (canalcnio):
www.youtube.com/watch?v=N9R9DAGNEw

Más información: comunicacion@cnio.es