

TERAPIA CELULAR EN LAS MEJORES CONDICIONES DE RAPIDEZ Y EFICACIA HASTA EL MOMENTO

Los adipocitos se reprograman en células pluripotenciales

→ Las células de la grasa podrían convertirse en una fuente de células pluripotenciales inducidas (iPS) y, por ende, de material para la reparación

y regeneración de tejidos. Un estudio que aparece hoy en *PNAS* muestra una fórmula eficaz para llevar a cabo esta reprogramación celular.

■ **Sonia Moreno**

El equipo de Juan Carlos Izpisúa Belmonte, director del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona y del Laboratorio de Expresión Genética en el Instituto Salk, en La Jolla (California), ha participado en otro trabajo donde se muestra la viabilidad de inducir pluripotencialidad a las células de tejido graso. Las conclusiones se publican hoy en la edición electrónica de *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

"La reprogramación celular, o conversión de un tipo celular en otro, ha fascinado durante mucho tiempo al ser humano en general y al mundo biomédico en particular, por la promesa terapéutica que supondría poder convertir de manera abundante un tipo celular en otro tipo para su uso en la reparación y regeneración de tejidos y órganos. En los últimos tres años se están realizando avances extraordinarios en la metodología y los mecanismos que permiten esta conversión en las células humanas", ha afirmado Izpisúa en declaraciones a DM en las que contextualiza el impacto de las últimas publicaciones, incluida la de su grupo, en la investigación en reprogramación celular.

"En nuestro caso demostramos la conversión de células adiposas a pluripotentes en unas condiciones de eficiencia y rapidez mejores que las obtenidas hasta el momento. Esta mayor eficiencia, junto al hecho de que se ha podido realizar en ausencia de productos o células animales, y por lo tanto libres de xenobióticos, supone un avance para la posible utilización de la grasa



Juan Carlos Izpisúa Belmonte, director del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona.

La reprogramación de los adipocitos se ha podido realizar en ausencia de productos o células animales y, por tanto, libre de xenobióticos

humana, un material muy abundante en las sociedades occidentales, como fuente de células para la regeneración y reparación de órganos y tejidos". El trabajo se ha llevado a cabo con investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (Maryland), así como de la Universidad de Kioto y de la División de Investigación de la compañía Astellas Pharma, ambas en Japón.

El trabajo de Izpisúa coincide con otras dos recientes publicaciones sobre reprogramación celular. Una de ellas, encabezada por Marius Wernig, de la Universidad de Stanford, en California, y que aparece en la revista *Nature* de esta semana.

El trabajo coincide con otro publicado hace unos días en el que se ha logrado reprogramar directamente una célula de la piel y convertirla en neurona

"En lugar de convertir una célula unipotente en otra pluripotente y después educarla para que desarrolle las funciones de un tejido específico unipotente, los investigadores de Stanford demuestran que es posible convertir una célula unipotente en otra también unipotente, sin que sea necesario pasar por el estadio pluripotente. El ejemplo mostrado ha sido convertir una célula de piel en un tipo específico de neurona".

Otro trabajo reciente, esta vez realizado por investigadores del Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa de la Universidad de Granada, ha permitido la reprogramación de células madre mesenquimales (MSC), utilizando un extracto intracelular de orejuela cardiaca adulta humana, obtenida de pacientes sometidos a un *bypass* coronario. "En vez de utilizar vectores virales para introducir los factores que permiten la reprogramación celular, dichos investigadores han permeabilizado las MSC por métodos químicos, tras lo cual las pusieron en contacto con los factores de trans-

Estos estudios podrían servir para entender mejor la evolución de los tipos celulares e incluso para llegar a generar células completamente nuevas

cripción y genes específicos cardiacos presentes en el extracto con el fin de inducir la diferenciación cardiaca". Esta metodología permite utilizar tanto MSC como células cardiacas autólogas, evitando así el rechazo inmunológico en pacientes.

"Aún nos falta tiempo para tener una comprensión adecuada de los mecanismos que permiten la conversión de un tipo de células en otras, pero estoy convencido de que la comparación de éstas y otras metodologías puede ayudarnos a encontrar protocolos para su aplicación práctica en la regeneración de tejidos humanos. En paralelo, este conocimiento podría ayudarnos no sólo a entender cómo se han generado durante la evolución los distintos tipos celulares de nuestro organismo, sino también, y quizás mucho más importante, ayudaría a pensar en la posibilidad de alterar la evolución y generar tipos celulares distintos a los ahora existentes en el ser humano y que pudieran tener una utilización terapéutica".

■ (PNAS DOI: 10.1073/pnas.0910172109).

ENDOCRINOLOGÍA PROTEÍNA JNK1, CLAVE

Un mecanismo cerebral mantiene delgados a ratones con dietas altas en grasas

■ **Redacción**

Un mecanismo cerebral permite mantener la delgadez a ratones incluso cuando ingieren dietas ricas en grasas. Este es el principal hallazgo de un estudio llevado a cabo por un grupo del CSIC en torno a la proteína JNK1. Guadalupe Sabio es la investigadora principal.

El trabajo, con potenciales aplicaciones en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 provocada por obesidad, se publica en *Genes and Development* y ha sido desarrollado en colaboración con el centro Roger Davies del Instituto Médico Howard Hugues, en Massachusetts.

Para conocer los mecanismos moleculares que provocan diabetes en quienes consumen dietas ricas en grasas, se trabaja con ratones modificados genéticamente que no producen la proteína de señalización celular JNK1. Hasta el momento, los investigadores sabían que los modelos animales sin JNK1 se mantenían delgados y sin diabetes, a pesar de ingerir alimentos grasos. Pero se desconocía si los ratones no eran diabéticos por la carencia de la proteína o, simplemente, por su delgadez.

■ **Claves cerebrales**

Para responder esta cuestión, Sabio y su equipo han generado diferentes modelos de ratón en los que JNK1 está ausente en diversos tejidos y órganos. Según las conclusiones, la clave podría estar en el cerebro: si JNK1 desaparece exclusivamente en este órgano, los ratones presentan un mayor consumo de energía y altos niveles en sangre de hormonas producidas por el tiroides. Sa-



Guadalupe Sabio.

Si JNK1 se inhibe sólo en el cerebro, los ratones consumen más energía y tienen altos niveles de hormonas producidas por el tiroides

bio cree que esta hipótesis aún necesita de más estudios para confirmarse.

■ **Mayor gasto energético**

Sí se ha comprobado que si la falta JNK1 se localiza específicamente en el cerebro hay un bloqueo de ganancia de peso: "Estos resultados avalan la importancia de la proteína JNK1 en el sistema nervioso y en la regulación del metabolismo. Su carencia, si es sólo en el cerebro, hace que los ratones coman menos, sean más activos y, por tanto, tengan un mayor gasto energético, incluso en casos de dietas ricas en grasas".

El hallazgo refuerza la idea del cerebro como actor fundamental en la regulación de la cantidad de alimento que se ingiere. Los ratones con JNK1 en el cerebro "tienen una mayor cantidad de receptores de leptina si son alimentados con un tipo de comida muy grasa".



Los ratones genéticamente modificados del estudio.

EL VALOR DEL RECICLAJE

La liposucción y el reciclaje están en alza en las sociedades industrializadas, aunque aparentemente no tienen nada que ver. Aparentemente: porque diversas vías de investigación han visto posibilidades de reciclaje en la grasa sobrante de las liposucciones. El tejido graso es abundante en células madre mesenquimales, presentes al menos en el uno por ciento de las células de la grasa, comparado con el 0,002 por ciento de las células de médula ósea. La extracción de grasa es segura y desde hace años muy común: ¿qué mejor fuente para la reprogramación?