



O.J.D.: 93617
E.G.M.: 268000
Tarifa: 34956 €
Área: 2486 cm2 - 240%

Fecha: 12/09/2013
Sección: PORTADA
Páginas: 1,47-49

LA RAZÓN & más
Revolución médica:
científicos españoles
logran crear células
madre en un organismo
VIVO P.47





O.J.D.: 93617
E.G.M.: 268000
Tarifa: 34956 €
Área: 2486 cm2 - 240%

LA RAZÓN

Fecha: 12/09/2013
Sección: PORTADA
Páginas: 1,47-49

CNIO



Manuel Serrano y María Abad,
investigadores del CNIO y autores
principales del estudio

Avance sin precedentes en la medicina regenerativa

La ciencia española se crece

Científicos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) han logrado por primera vez en la historia crear células madre en un organismo adulto, lo que supone un paso de gigante en el estudio de la regeneración de órganos y una esperanza en el tratamiento de enfermedades **CIENCIA / 48-49**

Un nuevo horizonte en la medicina

Cómo se obtiene una iPS

Procedimiento de Yamanaka in vitro

Las células madre pluripotenciales inducidas (iPS) tienen las mismas propiedades que las células madre embrionarias. Se obtienen de la siguiente forma:

1 Tejido adulto obtenido de la piel



2 Genes de virus introducen el material genético deseado



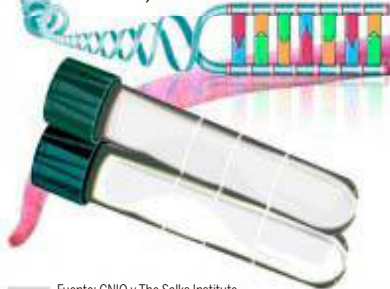
3 Oncogenes estimulan la reprogramación celular (la transformación de la célula de adulta conectiva en madre pluripotencial)



4 La supresión temporal del transmisor genético p53 facilita el proceso



5 Se remodela el ADN por cromatina (combinación de ADN, ARN y proteínas que conforman los cromosomas)



6 Cambio de expresión genética: la célula se convierte en pluripotenciales

Hallazgo del CNIO publicado en «Nature»

Un paso de gigante en la regeneración de órganos

Científicos españoles logran crear células madre en un organismo vivo



Jorge Alcalde
Director de «Quo»

No quisiera parecerles excesivamente optimista... pero, ¡qué demonios! Voy a serlo. La noticia que anunció a última hora de la tarde de ayer el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) en la revista «Nature» es una de las más importantes en la reciente historia de la medicina. Ya está dicho. Ahora trataré de explicar por qué.

El equipo liderado por Manuel Serrano, director del Programa de Oncología Molecular y jefe del Servicio de Supresión Tumoral del CNIO, ha logrado por primera vez en la historia que células adultas de un organismo vivo retrocedan en su estado evolutivo hasta recuperar características de las células madre embrionarias. En otras palabras: ha dado marcha atrás en el proceso de diferenciación que hace que nuestras células se especialicen, logrando que, de nuevo, vuelvan a tener su primigenio estado de «células madre».

Ustedes, que leen atentamente estas páginas de ciencia, ya lo saben: las células madre embrionarias son la gran esperanza de la medicina regenerativa. Este tipo de células, que de manera espontánea forman parte de los embriones de todos los organismos vivos, tienen la capacidad de convertirse en cualquiera de los tipos de célula que conformarán en el futuro el organismo vivo. Son, pues, la materia prima con la que se construirá cada uno de nuestros órganos, tejidos, huesos, cartílagos, membranas, fluidos... Como si se tratara de un pedazo de plastilina informe, esperan las manos del niño que decidan si van a convertirse en un soldadito o una pelota. En este caso, las manos del niño son los

UN PROCESO QUE EMPEZÓ EN 2007

La investigación del CNIO se ha centrado en la producción de Células Madre Pluripotentes Inducidas (iPS), por sus siglas en inglés) en ratones. Anteriormente, se ha logrado la generación de este tipo de material en humanos, en laboratorio. En 2007, se obtuvieron células pluripotentes a partir de fibroblastos humanos en los que se expresaron los cuatro genes de Yamanaka. En 2012 un equipo de científicos de Australia, China y Hong Kong logró la «desdiferenciación» de células presentes en la orina de donantes humanos.

procesos de diferenciación y autorreplicación celular que «decidirán» si una célula madre se convierte en neurona, en parte del tejido de un corazón o en célula productora de insulina en un páncreas. La ciencia lleva años soñando con la idea de poder provocar a conciencia esa diferenciación. ¿Y si fuéramos capaces de orientar el camino que ha de seguir cada célula? Somos capaces. Los científicos trabajan en muchas líneas de investigación para lograr que, desde el estado de célula madre embrionaria, un grupo de células hagan un trabajo determinado: por ejemplo convertirse en células beta que refuercen el páncreas dañado de un diabético y le ayuden a generar insulina espontáneamente, sin tener que medicarse. El problema es que estas células madre embrionarias tienen una vida muy corta, apenas mantienen su estado en los primeros días del desarrollo del embrión antes de empezar a diferenciarse, antes de elegir su «profesión» futura. Por eso, el único modo de investigar con ellas consistió en extraerlas directamente de embriones de animales o humanos provocando la muerte del embrión.

En el año 2006, el científico Shinya Yamanaka logró un hito por el que mereció el Premio Nobel de Medicina. Utilizando cuatro genes llamados Oct4, Sox2, c-Myc y Klf4 fue capaz de «desdiferenciar» células de un tejido adulto en laboratorio. Es decir: devolver células ya diferenciadas a su cualidad de células madre. De ese modo, se abrió enormemente el abanico de posibilidades terapéuticas regenerativas. Ya no era necesario acudir a embriones

Así trabajaron los científicos españoles



humanos para obtener células pluripotentes. La vía Yamanaka era prometedora... pero sólo funcionaba en la placa de cultivo de un laboratorio. Nunca se había podido reproducir el proceso en un animal vivo. Hasta ahora.

Los científicos del CNIO han logrado el mismo proceso dentro de un ratón. Para ello, crearon ratones transgénicos en los que pudieron activar a voluntad los cuatro genes. Al activarlos, se observó que algunas células adultas de los roedores empezaron a retroceder en su desarrollo hasta convertirse en células con las mismas características que una embrionaria. Nunca antes se había observado este cambio de dirección en la flecha del tiempo evolutiva en un animal vivo. Pero las sorpresas no quedaban ahí. Al analizar las células madre obtenidas, los científicos han descubierto que son de una calidad excepcional. Las posibilidades que tienen de convertirse en cualquier otra célula son mucho mayores que las generadas en laboratorio. Las nuevas células se comportan como las que tendría de manera

SORPRESA
Las células retroceden en su estado evolutivo hasta volver a ser embrionarias

Había razones para el optimismo, ¿verdad? Ahora unas dosis de frío realismo. Aún estamos muy muy lejos de poder obtener aplicaciones terapéuticas concretas. Hay que demostrar que estas células son capaces de reproducirse en laboratorio. Para poder obtener suficiente material con fines curativos es necesario extraerlas fuera del organismo vivo y multiplicarlas. Una vez allí, habría que confirmar que los científicos pueden reconducir su evolución a voluntad para que se conviertan en una retina, un hígado... Una vez logrado eso, el último paso sería poder introducir esas células en un animal enfermo. De ahí, podría empezarse a pensar en un ensayo con seres humanos. Un largo proceso, sí, pero si algo nos ha enseñado la ciencia es que constantemente nos está obligando a redefinir el significado de la palabra «largo».

María Abad / Investigadora del CNIO

«Las células iPS son la revolución del siglo»

J. V. Echagüe

MADRID—Han dado un paso más allá que Yamanaka. Él consiguió «desdiferenciar» las células madre pluripotenciales inducidas (iPS) mientras que ustedes las han creado en un organismo vivo.

—Yamanaka extrajo células del organismo de un ratón y consiguió reprogramarlas en un cultivo. Tras 4 años de trabajo, hemos conseguido reproducir ese proceso dentro de un organismo, logrando que las células adultas pasen a ser células madre embrionarias.

Ganan su potencialidad dentro del organismo. Es algo sorprendente: pensábamos que era algo antinatural volver al estado embrionario. Y se ha abierto una nueva ventana: la de generar células con enorme potencial dentro del organismo.

—Las células que han obtenido, ¿son mejores que las que obtuvo el investigador japonés?

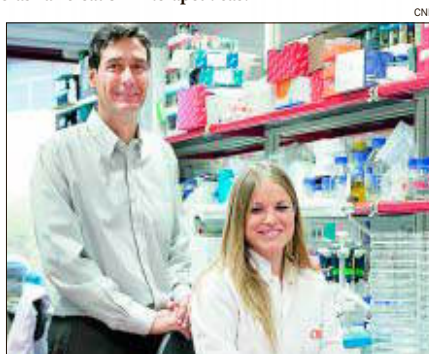
—Al hacerlo «in vivo», hemos conseguido que vuelvan incluso a una etapa anterior del estado embrionario. Por ello cuentan con características totipotentes: aparte de que pueden dar lugar a todos

los tejidos del embrión, también pueden dar lugar a otros extraembrionarios, y tienen mayor plasticidad.

—La pregunta es inevitable: ¿su hallazgo tendrá aplicaciones terapéuticas?

—Sería aventurado dar fechas. Es un avance conceptual importante, pero las aplicaciones están aún muy lejos. Hablamos de células madre capaces de generar cualquier tejido dañado. Pero tenemos que conocer bien el proceso, controlarlo y manipularlo. Por ejemplo, si se quiere regenerar el hígado, poder reprogramar sólo las células del hígado. —¿Qué supuso la obtención de células iPS para la medicina?

—La revolución del siglo. Por eso Yamanaka obtuvo el Premio Nobel.



María Abad, junto a Manuel Serrano, autores del estudio

Los investigadores del CNIO han dado un paso más allá al conseguir reproducir la técnica por vez primera en un organismo vivo. Han logrado reprogramar distintos tipos de células adultas a células madre embrionarias en ratones vivos, eliminando la fase de cultivo in vitro

