

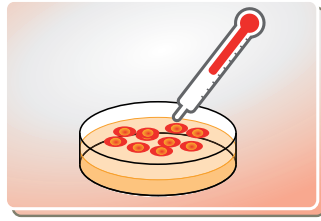


Reprogramación de células para producir insulina

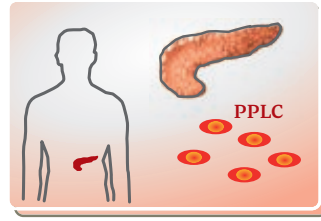


1. El primer paso consiste en obtener células de la piel, llamadas fibroblastos, de ratones de laboratorio

Fuente: «Cell Stem Cell»



2. Gracias a un «cóctel» de moléculas y factores de reprogramación, se transforman en células similares a las del endodermo (célula en fase embrionaria que madura generando órganos, incluido el páncreas)



3. Otro «cóctel» de moléculas y factores de reprogramación hacen que las células del endodermo se conviertan en células que imitan las células del páncreas (PPLC), capaces de generar insulina en el laboratorio



4. Las células PPLC se trasplantan en ratones hiperglucémicos. A la semana, los niveles de glucosa eran normales, y a las 8 semanas las PPLC habían fabricado células productoras de insulina en el páncreas

Un paso hacia la curación de la diabetes

► Investigadores de EE.UU. logran reprogramar células de la piel de ratones para que produzcan insulina

RAFAEL IBARRA
MADRID

A pesar de que de momento solo se ha podido demostrar en animales, la posibilidad de poder curar la diabetes tipo 1, la menos frecuente pero con muchas complicaciones, supone un paso enorme para la medicina regenerativa. La solución pasaría por reprogramar células de la piel para convertirlas en células pancreáticas productoras de insulina, un deseo buscado desde hace tiempo pero que ahora parece posible gracias a un equipo de investigadores del Instituto Gladstone, en EE.UU.

La diabetes tipo 1 se produce debido a que las células productoras de insulina —células beta—, localizadas en el páncreas, son incapaces de cumplir con su proceso, o lo hacen de forma ineficiente. Y la insulina es fundamental para que los órganos absorban el azúcar necesaria para que produzcan energía. Ello obliga a los pacientes a depender del tratamiento con insulina de por vida. Hasta ahora muchos investigadores han tratado de obtener células para suplir esta carencia, pero los resultados no han sido buenos.

Sin embargo, la consolidación de la medicina regenerativa y de la terapia celular han modificado el panorama en el tratamiento de la diabetes tipo 1. La posibilidad de reprogramar células o de obtener nuevas células que sean capaces de producir la insulina

necesaria no es ya un mero deseo.

En el trabajo que se publica en «Cell Stem Cell», los científicos han logrado producir las cantidades necesarias de células beta productoras de insulina para trasplantarlas a un paciente, algo que hasta ahora había sido imposible. «El poder de la medicina regenerativa es que nos puede proporcionar una fuente ilimitada de células beta productoras de insulina funcionales que pueden ser trasplantadas en el paciente», señala S. Ding, quien, debido a que intentos anteriores no habían logrado éxito, propuso un enfoque «algo diferente».

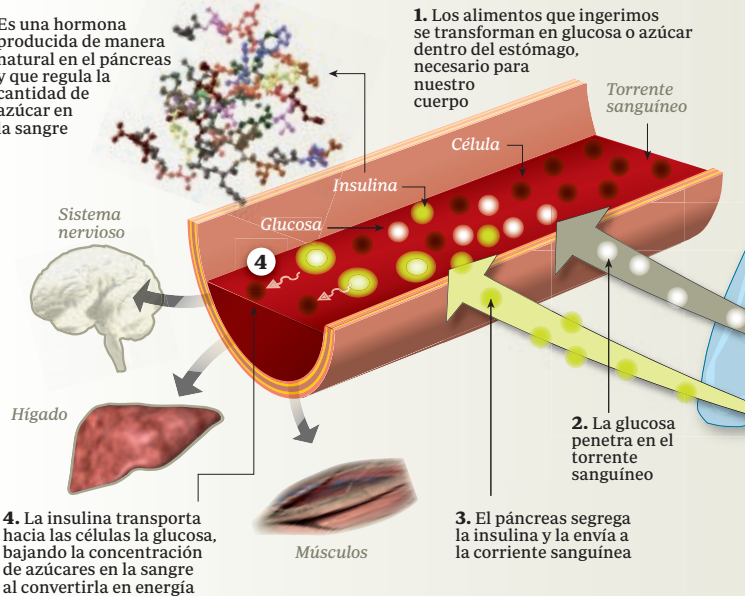
El experimento

Uno de los principales desafíos para la generación de grandes cantidades de células beta es que tienen una limitada capacidad regenerativa; es decir, una vez que maduran es difícil hacer más. Así que los investigadores decidieron retroceder un poco más en el ciclo celular. Primero obtuvieron células de la piel, llamadas fibroblastos, de ratones de laboratorio. A continuación, mediante el tratamiento de los fibroblastos con un «cóctel» de moléculas y factores de reprogramación, transformaron las células en células similares a las del endodermo, un tipo de célula que se encuentra en una fase embrionaria inicial, y que maduran generando los principales órganos, incluyendo el páncreas.

Al reprogramar las células con otro «cóctel» de moléculas y factores de re-

¿Qué es la insulina y cómo actúa?

Es una hormona producida de manera natural en el páncreas y que regula la cantidad de azúcar en la sangre



1. Los alimentos que ingerimos se transforman en glucosa o azúcar dentro del estómago, necesario para nuestro cuerpo

Torrente sanguíneo

Insulina

Glucosa

Célula

Sistema nervioso

Hígado

Músculos

2. La glucosa penetra en el torrente sanguíneo

3. El páncreas segrega la insulina y la envía a la corriente sanguínea

4. La insulina transporta hacia las células la glucosa, bajando la concentración de azúcares en la sangre al convertirla en energía

La diabetes

Esta enfermedad está causada por altos niveles de azúcar en sangre de manera permanente, debido a que el organismo no segrega la insulina suficiente



El tratamiento:

Injectar la dosis necesaria de insulina que cada paciente necesite para nivelar el azúcar
Diabético: +126 mg/dL

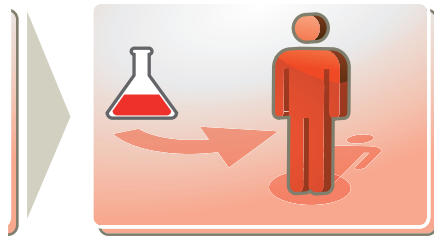
programación, los investigadores transformaron las células del endodermo en células que imitan las del páncreas, que llamaron de PPLC. Y, según explica otro de los investigadores, Ke Li, «el objetivo inicial era ver si podíamos lograr que dichas células PPLC maduraran y se convirtieran en células que, al igual que las células beta, responden a las señales químicas correctas y, lo más importante, secretan insulina. Y nuestros experimentos iniciales, realizados en el laboratorio, revelaron que sí».

Para Miguel Ángel Barajas, del Laboratorio de Terapia Celular de la Clí-

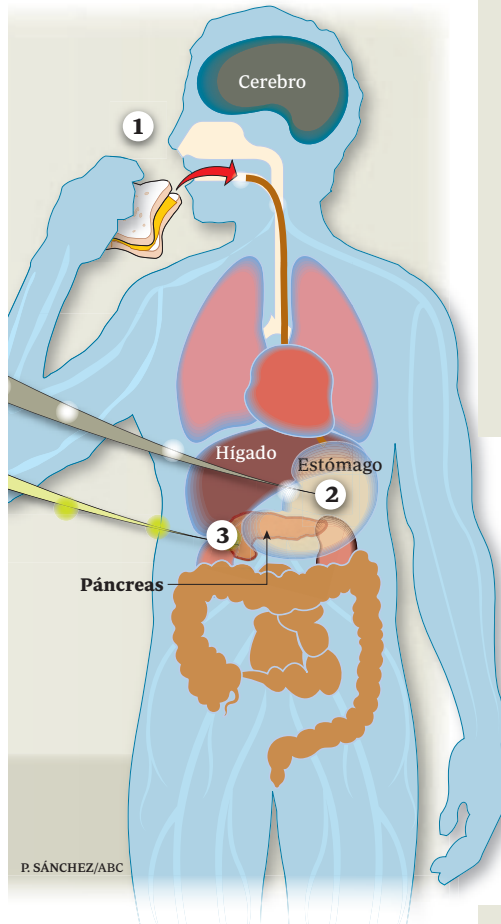
nica Universitaria de Navarra (CUN), el trabajo es «muy interesante» porque su enfoque es distinto: «En vez de ir a una fase muy embrionaria, retrocede solo un poco en el desarrollo embrionario pero, al mismo tiempo que las células se reprograman, se inicia la diferenciación. Al hacerlo todo a la vez —reprogramar y diferenciarse—, el sistema es más eficiente». Además, es la primera vez que esto se hace en páncreas, aunque se había logrado en células cardíacas.

El paso siguiente era demostrarlo en animales vivos, así que trasplantaron las células PPLC en ratones modificados para tener hiperglucemia —altos niveles de glucosa—, un indicador clave de la diabetes. A la semana del trasplante ya vieron que los niveles de glucosa de los animales descendieron a niveles normales. «Y cuando quitamos las células trasplantadas vimos

Hito en la investigación
Es la primera vez que se demuestra en seres vivos que la técnica funciona, no solo en laboratorio



5. ¿En humanos? Según los investigadores, los resultados del estudio en ratones suponen «una prueba de concepto para un futuro enfoque terapéutico personalizado en pacientes»



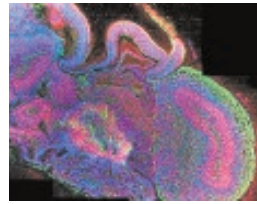
P. SÁNCHEZ/ABC

un pico inmediato glucosa, que revela una relación directa entre el trasplante de PPLC y la reducción de la hiperglucemia», señala Li.

Pero la confirmación de su trabajo llegó a las ocho semanas: las células PPLC habían fabricado células beta secretoras de insulina completamente funcionales. Este paso, señala Barajas, es lo que hace diferente al estudio. «Muchos trabajos logran resultados parecidos en el laboratorio, pero en esta ocasión lo han demostrado en vivo. Los ratones diabéticos recuperaron sus niveles de glucosa normales».

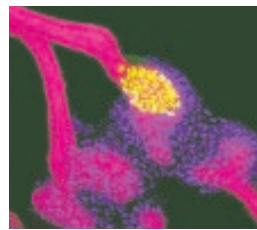
Los autores del trabajo consideran que los resultados resaltan el poder de las moléculas en la reprogramación celular y «son una prueba de concepto para un futuro enfoque terapéutico personalizado en pacientes», reconoce Ding. El paso siguiente es trasladar los resultados a la clínica en humanos.

Reprogramar células, el futuro



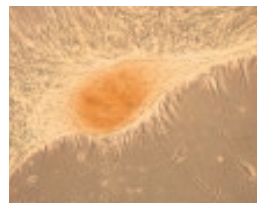
Microcerebros de laboratorio para estudiar mejor las enfermedades

Un equipo internacional logró por primera vez obtener en el laboratorio pequeños cerebros del tamaño de un guisante a partir de células madre pluripotentes inducidas (IPs).



El milagro español de los minirriñones

De unas pocas células de la piel a un minirriñón humano gracias a la medicina regenerativa. Este «milagro» científico fue conseguido por un equipo español del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona.



Una alternativa al trasplante de hígado

Un equipo de investigadores del Hospital 12 de Octubre demostraron en el laboratorio la capacidad de las células madre de la placenta para regenerar el hígado.