



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ARTÍCULO ESPECIAL

Diez años desde el descubrimiento de las células iPS: estado actual de su aplicación clínica



J. Aznar* y J. Tudela

Instituto de Ciencias de la Vida, Universidad Católica de Valencia, Valencia, España

Recibido el 11 de marzo de 2016; aceptado el 17 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 5 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Células iPS;
Células troncales embrionarias;
Medicina regenerativa;
Reprogramación celular

KEYWORDS

iPS cells;
Embryonic stem cells;
Regenerative medicine;
Cell reprogramming

Resumen Al cumplirse 10 años del descubrimiento de las células pluripotenciales inducidas se revisan los principales resultados en sus distintos campos de aplicación, los obstáculos con los que se ha encontrado su experimentación, así como las posibles aplicaciones en la práctica clínica. La eficacia de las células pluripotenciales inducidas en la experimentación clínica puede equipararse a la de las células troncales embrionarias humanas, pero, a diferencia de estas, no presentan la grave dificultad ética que conlleva la necesidad de destruir embriones humanos para su obtención. El hallazgo de estas células, que constituyó en su día un verdadero hito científico merecedor de un Premio Nobel de Medicina, está hoy rodeado de luces y sombras: grandes esperanzas en la medicina regenerativa frente a riesgos aún no bien controlados de reacciones imprevisibles, tanto en los procesos de dediferenciación como en la posterior diferenciación hacia las estirpes celulares empleadas con fines terapéuticos o de experimentación.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Ten years since the discovery of iPS cells: The current state of their clinical application

Abstract On the 10-year anniversary of the discovery of induced pluripotent stem cells, we review the main results from their various fields of application, the obstacles encountered during experimentation and the potential applications in clinical practice. The efficacy of induced pluripotent cells in clinical experimentation can be equated to that of human embryonic stem cells; however, unlike stem cells, induced pluripotent cells do not involve the severe

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: justo.aznar@ucv.es (J. Aznar).

ethical difficulties entailed by the need to destroy human embryos to obtain them. The finding of these cells, which was in its day a true scientific milestone worthy of a Nobel Prize in Medicine, is currently enveloped by light and shadow: high hopes for regenerative medicine versus the, as of yet, poorly controlled risks of unpredictable reactions, both in the processes of dedifferentiation and subsequent differentiation to the cell strains employed for therapeutic or experimentation goals.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

Pocos descubrimientos biomédicos en las últimas décadas han suscitado tantas expectativas como la consecución de las células adultas reprogramadas o células troncales pluripotentes inducidas, conocidas por sus siglas en inglés como células iPS (*induced pluripotent stem*)¹. Se obtienen células pluripotentes partiendo de células adultas de distintos tejidos que, tras ser reprogramadas genéticamente, pueden desdiferenciarse hasta un estado de pluripotencialidad semejante al de las células embrionarias, lo que permite la posterior diferenciación en distintas estirpes celulares^{2,3} (fig. 1).

A nuestro juicio, la relevancia de dicho descubrimiento no solo responde a razones biomédicas, sino también éticas, pues se presupone que las células iPS podrán sustituir en la experimentación biomédica, e incluso en la práctica clínica, a las células madre embrionarias humanas, cuyo empleo tantos problemas éticos suscita. Sin embargo, tras estos 10 años, su uso es todavía impreciso. Se han cumplido algunas expectativas, pero otras, principalmente las clínicas, están aún lejos de lograrse.

Limitaciones actuales de la investigación con células iPS

Cabría destacar la baja eficacia de las técnicas empleadas para obtener un porcentaje suficiente de células iPS, lo cual constituye una dificultad para su aplicación clínica⁴. Otra limitación es la reprogramación incompleta, dependiente del tipo de células utilizadas⁵, y los problemas de la mutagénesis derivada de la inserción de genes exógenos codificantes de factores de transcripción, que pueden producir tumores en las células utilizadas⁶; trabajos recientes persiguen mitigar este efecto⁷. Recientemente se ha paralizado un ensayo clínico para tratar la degeneración macular con células del epitelio pigmentario de la retina derivadas de células iPS obtenidas de manera autógena⁸. Tras una primera experiencia exitosa con el primer paciente tratado, en el segundo la secuenciación genética de las células iPS obtenidas reveló mutaciones en 3 genes diferentes, uno de los cuales se clasifica como oncogén en el Catálogo de Mutaciones Somáticas en el Cáncer.

¿Células iPS o troncales embrionarias humanas?

Un tema muy debatido en el ámbito científico es si las células iPS son o no similares a las troncales embrionarias humanas. En relación con ello, un trabajo reciente concluye que las células madre embrionarias humanas y las células iPS son molecular y funcionalmente equivalentes⁹. El experimento consistió en comparar a nivel transcriptómico y epigenético células iPS humanas y células embrionarias humanas generadas a partir del mismo individuo, diferenciándose células embrionarias humanas en células de la piel y reprogramándolas a células iPS para poder establecer la comparación con las células embrionarias originales. Aunque en este trabajo se parte de células genéticamente idénticas, los autores no encontraron diferencias esenciales en los patrones de expresión génica, de metilación del genoma, ni en la capacidad de diferenciación de las células troncales embrionarias y las células iPS derivadas de ellas, por lo que concluyeron que son equivalentes molecular y funcionalmente.

Campos de aplicación de las células iPS

El uso de células iPS se ha centrado en 2 objetivos. El primero, la obtención de un tipo celular relevante para determinadas enfermedades que permita realizar estudios sobre sus mecanismos fisiopatológicos *in vitro*, como alternativa a la realización de biopsias y derivación de cultivos primarios de tipos celulares diferenciados¹⁰. En este campo se han logrado objetivos concretos, pues se han obtenido células iPS procedentes de células somáticas de pacientes con más de 30 enfermedades distintas, especialmente neurológicas, cardíacas y hematológicas; sin duda, un material experimental de gran calidad.

El segundo reto es la posibilidad de derivar a partir de las células iPS, células de diversos tejidos que permitan estudiar en profundidad la patogenia y el tratamiento de diversas enfermedades^{11,12}, especialmente del área cardiológica¹³. En el área preclínica se han realizado experiencias en ratones para tratar la anemia falciforme, corrigiendo mediante terapia génica las células somáticas alteradas. A partir de las células modificadas se generaron células iPS en las que se había corregido el defecto causal, posibilitando la obtención de progenitores hematopoyéticos que se inyectaron en ratones con anemia falciforme, consiguiendo mejorar

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5683533>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5683533>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)