

CÉLULAS iPS

¿REALIDAD O
FICCIÓN?



Universidad
Católica
de Valencia

JUSTO AZNAR

**DIRECTOR DEL INSTITUTO
DE CIENCIAS DE LA VIDA**

SEPTIEMBRE 2008

UTILIDAD CLÍNICA DE LAS CÉLULAS MADRE ADULTAS

Antes de referirnos a las células iPS parece de interés detenerse brevemente en la valoración de la utilidad clínica de las células madre tanto adultas como embrionarias

- **Con células madre embrionarias no se ha iniciado hasta el momento ningún ensayo clínico**
- **Con células madre adultas son numerosos los que ya están en marcha**

ENSAYOS CLÍNICOS REALIZADOS

ENSAYOS CLÍNICOS CON CÉLULAS MADRE ADULTAS APROBADOS POR LA FDA

En enero de 2007 había

1238

ensayos clínicos aprobados por la Food and Drug Administration norteamericana.

De ellos, más de 250 en infarto de miocardio, 24 en linfoma de tipo no-Hodgkin y 5 en tumores testiculares

A. D. Prentice y G. Tarne
Science 315; 328,2007



**Check the Score: Adult Stem Cells vs. Embryonic Stem Cells
Benefits in Human Patients (from Peer-Reviewed Studies)**

Adult Stem Cells	Embryonic Stem Cells
<p>Cancers:</p> <ol style="list-style-type: none"> Brain Cancer Retinoblastoma Ovarian Cancer Skin Cancer: Merkel Cell Carcinoma Testicular Cancer Tumors Abdominal Organs Lymphoma Non-Hodgkin's Lymphoma Hodgkin's Lymphoma Acute Lymphoblastic Leukemia Acute Myelogenous Leukemia Chronic Myelogenous Leukemia Juvenile Myelomonocytic Leukemia Chronic Myelomonocytic Leukemia Cancer Of The Lymph Nodes: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy Multiple Myeloma Myelodysplasia Breast Cancer Neuroblastoma Renal Cell Carcinoma Soft Tissue Sarcoma Various Solid Tumors Ewing's Sarcoma Waldenstrom's Macroglobulinemia Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Poems Syndrome Myelofibrosis <p>Auto-Immune Diseases:</p> <ol style="list-style-type: none"> Diabetes Type I (Juvenile) Systemic Lupus Sjogren's Syndrome Myasthenia Autoimmune Cytopenia Scleromyxedema Scleroderma Crohn's Disease Behcet's Disease Rheumatoid Arthritis Juvenile Arthritis Multiple Sclerosis Polychondritis Systemic Vasculitis Alopecia Universalis Buerger's Disease 	<p>Cardiovascular:</p> <ol style="list-style-type: none"> Acute Heart Damage Chronic Coronary Artery Disease <p>Ocular:</p> <ol style="list-style-type: none"> Corneal Regeneration <p>Immunodeficiencies:</p> <ol style="list-style-type: none"> Severe Combined Immunodeficiency Syndrome X-Linked Lymphoproliferative Syndrome X-Linked Hyper Immunoglobulin M Syndrome <p>Neural Degenerative Diseases And Injuries:</p> <ol style="list-style-type: none"> Parkinson's Disease Spinal Cord Injury Stroke Damage <p>Anemias And Other Blood Conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> Sickle Cell Anemia Sideroblastic Anemia Aplastic Anemia Red Cell Aplasia Amegakaryocytic Thrombocytopenia Thalassemia Primary Amyloidosis Diamond Blackfan Anemia Fanconi's Anemia Chronic Epstein-Barr Infection <p>Wounds And Injuries:</p> <ol style="list-style-type: none"> Limb Gangrene Surface Wound Healing Jawbone Replacement Skull Bone Repair <p>Other Metabolic Disorders:</p> <ol style="list-style-type: none"> Hurler's Syndrome Osteogenesis Imperfecta Krabbe Leukodystrophy Osteopetrosis Cerebral X-Linked Adrenoleukodystrophy <p>Liver Disease</p> <ol style="list-style-type: none"> Chronic Liver Failure Liver Cirrhosis <p>Bladder Disease</p> <ol style="list-style-type: none"> End-Stage Bladder Disease

Updated 14/04/2007

**OTRAS POSIBILIDADES DE
USO CLÍNICO DE LAS
CÉLULAS MADRE ADULTAS**

**POSIBLES
ALTERNATIVAS AL
TRANSPLANTE DE
ÓRGANOS**

**CREACIÓN DE ÓRGANOS
BIOARTIFICIALES.
INGENIERÍA DE ÓRGANOS**

PRODUCCIÓN DE UN CORAZÓN ARTIFICIAL

El equipo de Doris A. Taylor, de la Universidad de Minnessota, ha conseguido por primera vez crear un corazón bioartificial

HC Ott. Nature Medicine 14; 213-221, 2008

PRODUCCIÓN DE UN CORAZÓN ARTIFICIAL

METÓDICA PARA OBTENERLO

- Descelularización de corazones de cadáver de rata por perfusión con detergentes
- Mantenimiento de la matriz extracelular, con conservación de una estructura espacial cardiaca acelular
- Reperfusión con células cardíacas neonatales o células endoteliales aórticas de rata
- Cultivo de estas estructuras recelularizadas en un medio similar al que se utiliza para el mantenimiento de órganos
- Mantenimiento de la perfusión durante 28 días

PRODUCCIÓN DE UN CORAZÓN ARTIFICIAL

RESULTADOS

- **A los 4 días de finalizar la reperfusión celular la estructura generada se contrae**
- **A los 8 días adquiere la función de la bomba cardiaca**

HC Ott. Nature Medicine 14; 213-221, 2008

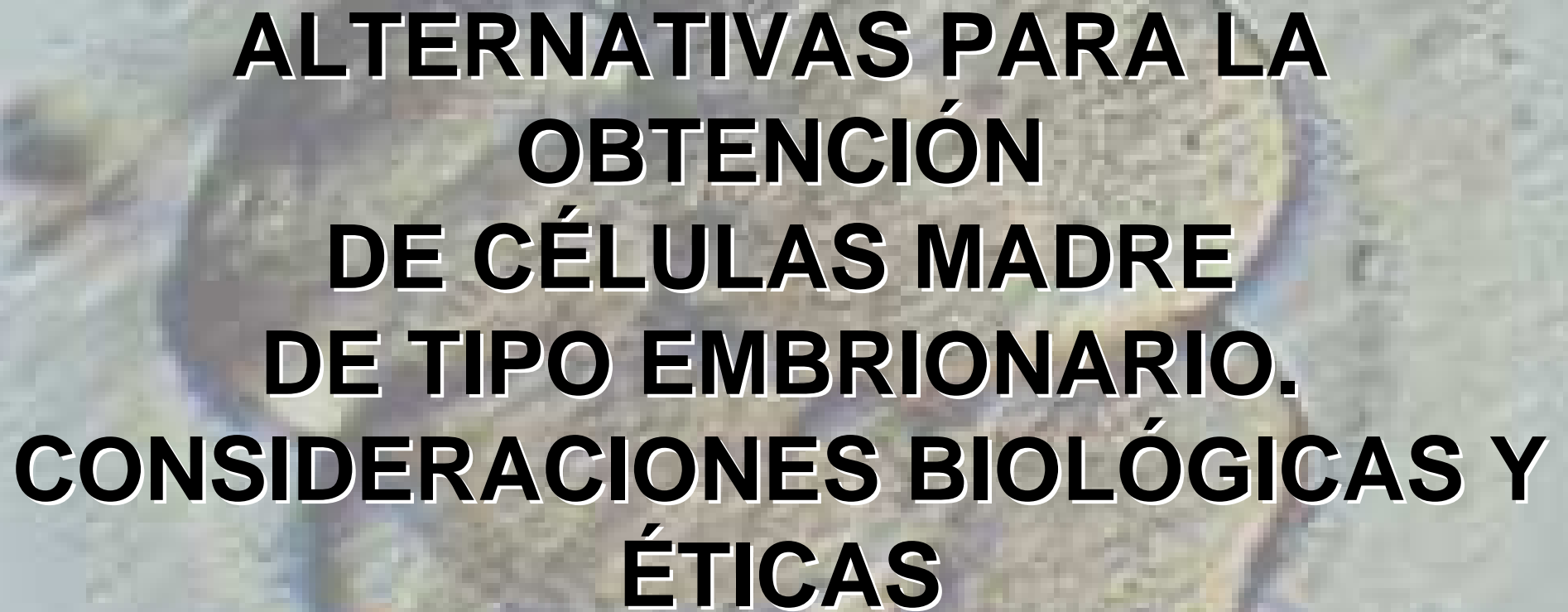
PRODUCCIÓN DE UN CORAZÓN ARTIFICIAL

PERSPECTIVAS FUTURAS

- **La misma técnica de descelularización se ha utilizado con corazones de cerdo, de un tamaño similar al humano**
- **También han conseguido descelularizar, pulmones, hígado, riñón y tejido muscular de diversos mamíferos**

HC Ott. Nature Medicine 14; 213-221, 2008

Dado que actualmente no existe posibilidad de utilizar para fines clínicos las células madre embrionarias pero que éstas poseen propiedades biológicas que podrían ser útiles con fines terapéuticos, parece de interés tratar de encontrar nuevas alternativas a las células embrionarias



**ALTERNATIVAS PARA LA
OBTENCIÓN
DE CÉLULAS MADRE
DE TIPO EMBRIONARIO.
CONSIDERACIONES BIOLÓGICAS Y
ÉTICAS**

RAZONES ÉTICAS

Para obtener células madre embrionarias hay que destruir al embrión del cual se obtienen, lo que indudablemente supone un importante problema ético. Por ello, hace unos años se planteó el reto de obtener células madre similares a las de los embriones humanos por procedimientos que no requirieran la destrucción de embriones

ALTERNATIVAS AL USO DE CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

Esta inquietud fue recogida por el Consejo Asesor de Bioética del presidente de Estados Unidos, que en 2005 propuso cuatro posibles alternativas

**White Paper Alternate Sources of Human Pluripotent Stem Cells.
Washington DC. President's Council on Bioethics. 2005**

ALTERNATIVAS AL USO DE CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

Estas cuatro propuestas se han ampliado ocho, sugiriéndose la posibilidad de obtenerlas de:

- **Células de embriones en fase muy temprana de desarrollo**
- **Estructuras biológicas no embrionarias generadas por transferencia nuclear somática alterada (ATN)**
- **Estructuras biológicas obtenidas por transferencia nuclear somática alterada (ATN) con reprogramación asistida del ovocito (OAR)**

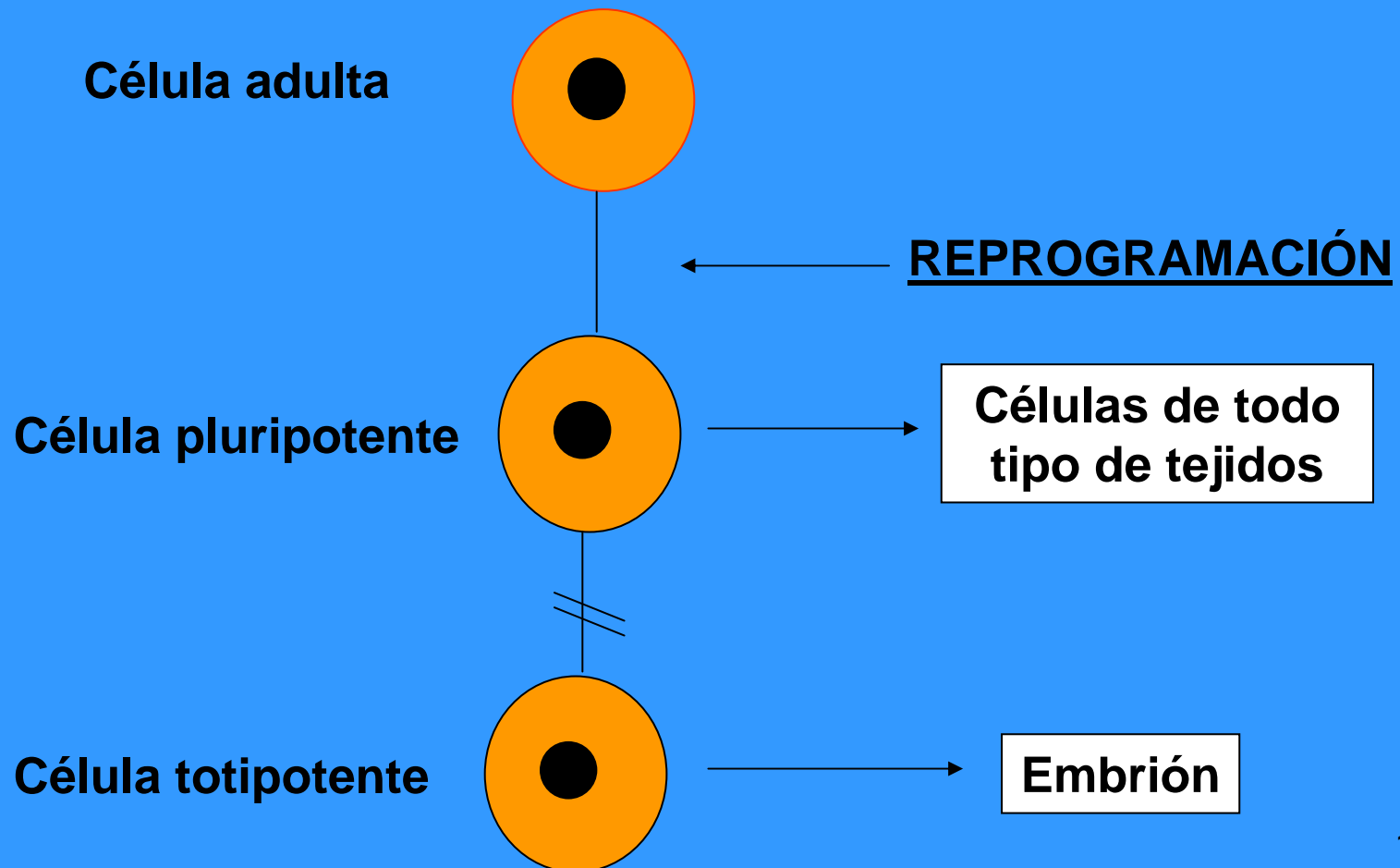
ALTERNATIVAS AL USO DE CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

- **Por fusión de núcleos de células somáticas adultas con células madre embrionarias**
- **De pseudoembriones**
- **De células madre germinales**
- **De ovocitos activados por partenogénesis**
- **Por reprogramación de células somáticas adultas**

**DE ESTAS POSIBILIDADES LA
MÁS VENTAJOSA, TANTO
DESDE UN PUNTO DE VISTA
TÉCNICO COMO ÉTICO, ES LA
REPROGRAMACIÓN DE
CÉLULAS SOMÁTICAS
ADULTAS**

OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE SIMILARES A LAS CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS POR REPROGRAMACIÓN DIRECTA DE CÉLULAS ADULTAS

REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS



CÉLULAS MADRE. PASADO Y FUTURO

PASADO



**James Thomson
1998**

Cultivan por primera vez células madre embrionarias humanas

FUTURO



**Shinya Yamanaka
2006**

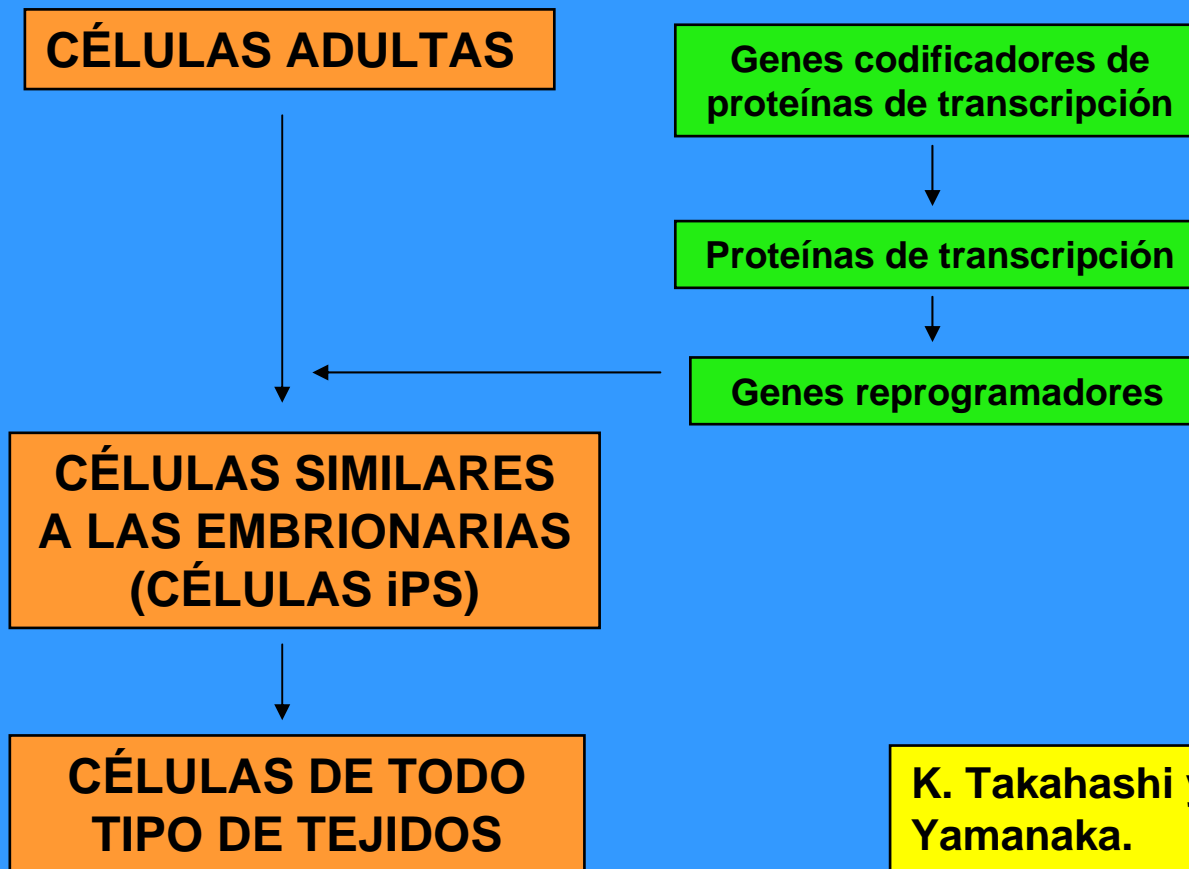
Obtienen células similares a las embrionarias por reprogramación de células adultas. Nacen las células iPS



2007

Obtienen células iPS humanas

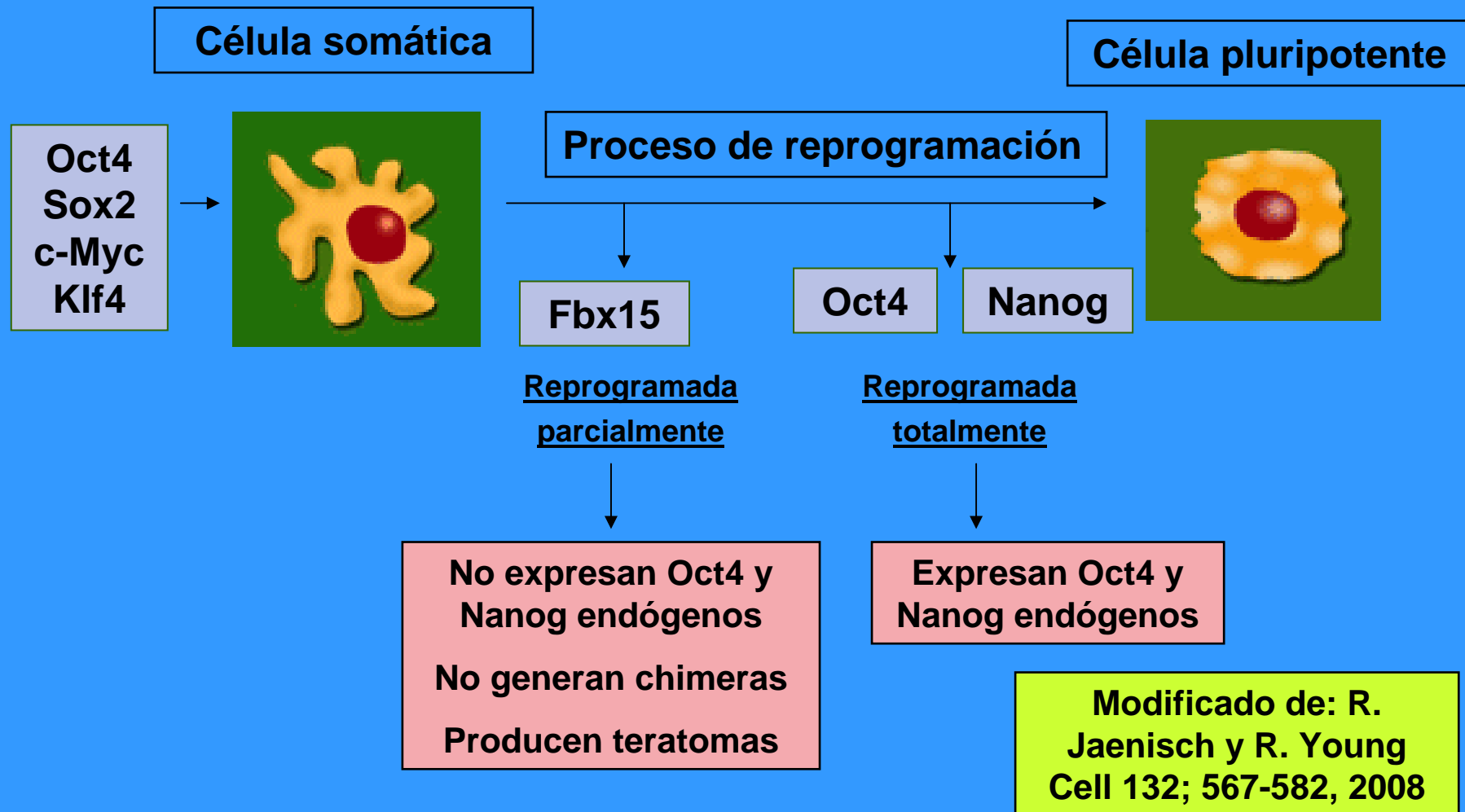
REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS ANIMALES



K. Takahashi y S. Yamanaka.

Cell 126; 652-655, 2006

REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS SOMÁTICAS A UN ESTADO PLURIPOTENTE



REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS ANIMALES

Estos resultados fueron ampliados y confirmados en un trabajo posterior del mismo grupo. Además, si las células iPS se inyectaban en blastocistos murinos se conseguían quimeras adultas de ratones que eran capaces de transmitir sus características genéticas a la siguiente generación

REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS ANIMALES

**Confirman las experiencias realizadas en
animales por Takahashi y Yamanaka**

M. Wernig y col. Nature; 318-324, 2007

**Confirman las anteriores experiencias y
además consiguen producir quimeras
que si son inyectadas en blastocistos
murinos pueden generar embriones
vivos**

N. Maherali y col. Cell Stem Cell 1; 55-70, 2007

REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS HUMANAS

**Pero el paso de las experiencias animales a humanos
no parecía fácil**

Así, Janet Rossant se preguntaba recientemente:

***“¿Serán eficientes los mismos mágicos factores
moleculares para generar células iPS humanas?”***

***Diversos grupos están intentándolo, pero trasladar
estas pruebas a humanos tiene muchas
dificultades”***

J. Rossant. Nature 448; 260-262, 2007

REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS HUMANAS

**Thomson pensaba que la
posibilidad de reprogramar
células adultas humanas
tardaría al menos 20 años**

**Citado por:
B Goldman
Nature Reports Stem Cells
DOI: 10.1038/stemcells.2008.67**

REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS HUMANAS

**EXPERIENCIAS DE LOS
GRUPOS DE SHINYA
YAMANAKA Y JAMES
THOMSON**

REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS HUMANAS

- En noviembre de 2007, 16 meses después de la publicación de las experiencias de reprogramación celular en animales llevadas a cabo por Takahasi y Yamanaka se consigue, por el propio grupo de Yamanaka y el de Thomson, la reprogramación de células adultas humanas.
- Contrasta esta rapidez con los 17 años que transcurrieron desde que se obtuvieron células madre embrionarias de ratones¹ hasta que se consiguió lo mismo en humanos².

1. M Evans y col
Nature 292; 154-156, 1981

JR Martin

PNAS 78; 763-7638, 1981

2. JA Thomson y col

Science 282; 1145-1147, 1998

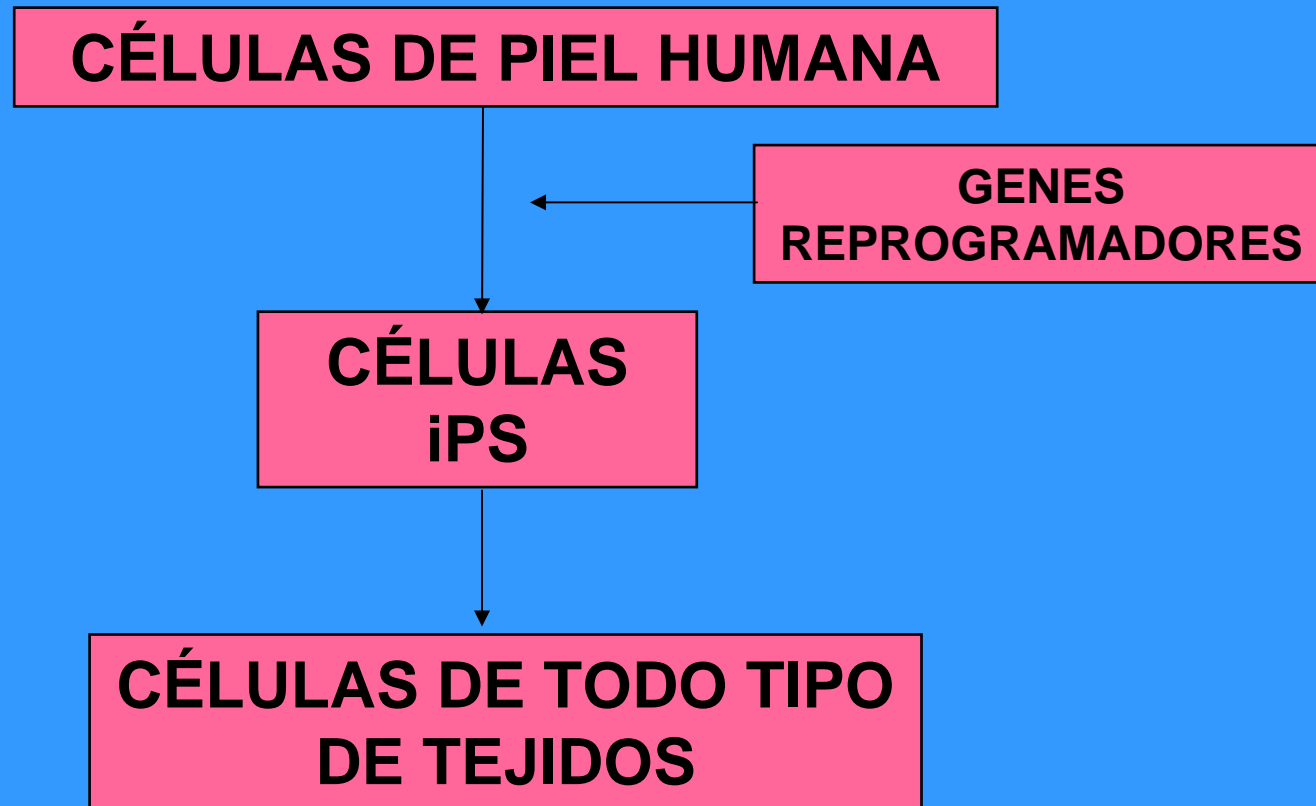
REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS HUMANAS

**Por ello, Thomson comentaba
recientemente que:**

**“Nosotros no podíamos creer
que la reprogramación fuera
tan fácil”**

**Citado por:
B Goldman
Nature Reports Stem Cells
DOI: 10.1038/stemcells.2008.67**

REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS HUMANAS



J. Yu y col. (grupo Thomson).
Science 318; 1917-1920, 2007

K. Takahashi y col. (grupo Yamanaka).
Cell 131; 861-872, 2007

REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS HUMANAS

Takahashi y col. (grupo Yamanaka):

Genes reprogramados: *Oct 3/4, Sox2, c-Myc y Klf4*

Medio para transferirlos: retrovirus

Fuente de células adultas: prepucio de recién nacido

Yu y col. (grupo Thomson):

Genes reprogramados: *Oct 3/4, Sox2, Lin 28 y Nanog*

Medio para transferirlos: lentivirus

Fuente de células adultas: fibroblastos fetales y neonatales

REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS HUMANAS

Las células iPS generadas muestran expresión génica y modelos de metilación muy parecidos a los de las células madre embrionarias, crecen internamente mientras expresan telomerasa, tienen un cariotipo normal y forman teratomas si se trasplantan a ratones inmunosuprimidos

SIMILITUD ENTRE LAS CÉLULAS iPS Y LAS EMBRIONARIAS HUMANAS

Biológicamente no hay diferencias entre las células iPS y las embrionarias humanas, aunque para confirmarlo totalmente habría que producir embriones humanos por clonación a partir de las células iPS y comprobar la similitud biológica de sus células embrionarias con las de embriones obtenidos por fecundación in vitro o transferencia nuclear somática, lo cual éticamente no es posible llevar a cabo

REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS HUMANAS

CONFIRMACIÓN DE LAS EXPERIENCIAS DE YAMANAKA Y THOMSON

I. H. Park y col. (grupo de G.Q. Daley) derivan células iPS de células adultas, especialmente fibroblastos de fetos neonatos y sujetos adultos, utilizando los cuatro mismo genes reprogramadores.

Comprueban que los factores de reprogramación fundamentales son el Oct-4 y el Sox2.

Las células iPS se asemejan a las embrionarias humanas en morfología y expresión génica y tienen la capacidad de producir teratomas en ratones inmunodeficientes

REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS HUMANAS

Consiguen generar células iPS a partir de fibroblastos de piel humana que pueden diferenciarse a todo tipo de tejidos, lo que avala su pluripotencialidad

WE Lowry y col. PNAS 105; 2883-2888, 2008

**POSIBLES
UTILIZACIONES DE LAS
CÉLULAS iPS**

POSIBLE UTILIDAD DE LAS CÉLULAS iPS

En principio podrían tener tres posibles aplicaciones:

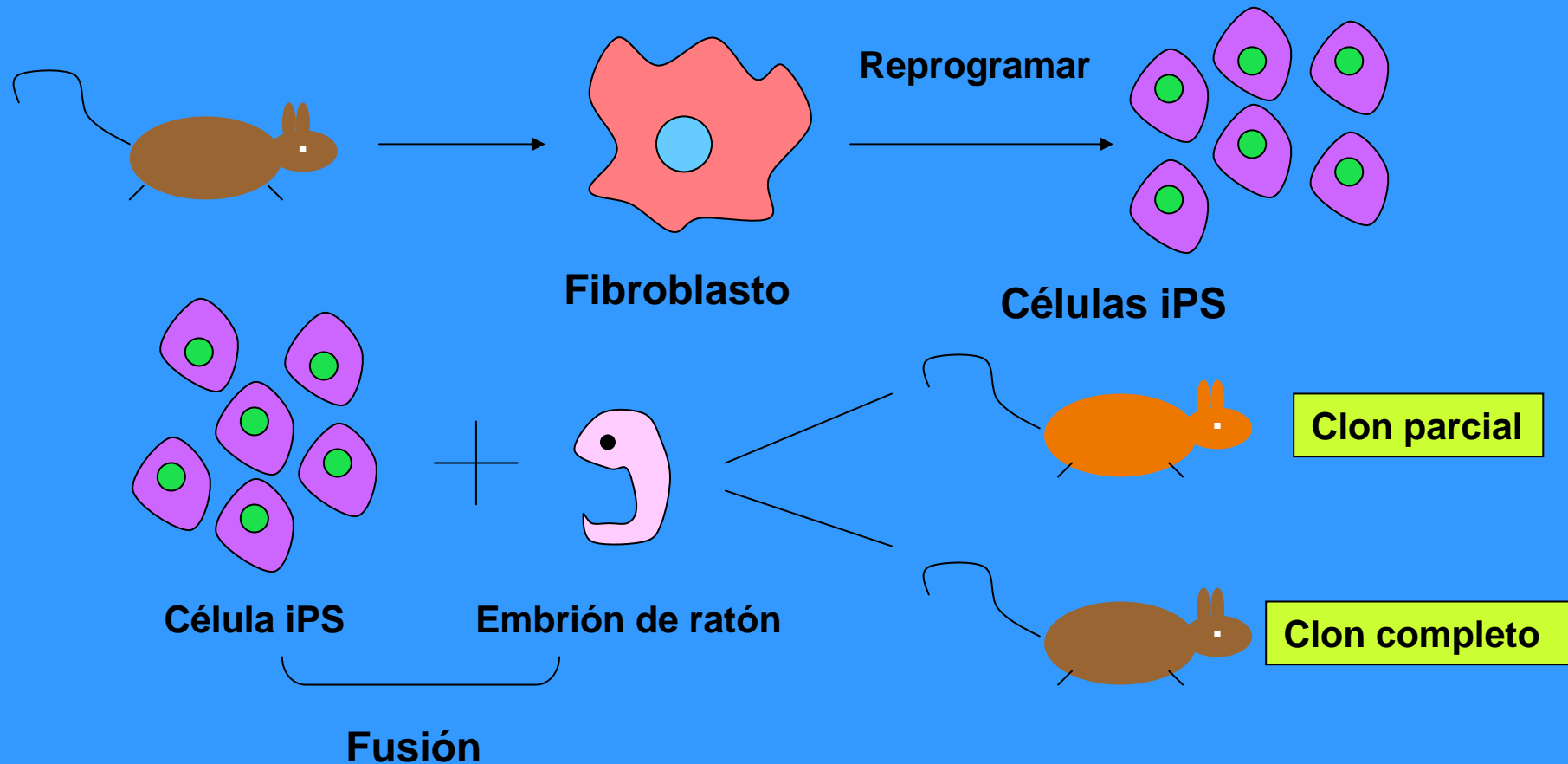
- **Para estudios experimentales sobre la diferenciación celular y para valorar posibles diferencias entre células normales y patológicas**
- **Para estudios farmacológicos, que ahora solo es posible realizar en animales**
- **Para su uso en la medicina regenerativa**

UTILIDAD EXPERIMENTAL DE LAS CÉLULAS iPS

**Las células iPS podrían suplir
mucha de la información que
ahora proporcionan las células
madre embrionarias en
investigación y en medicina**

MF Pera Nature 451; 135-136, 2008

CLONACIÓN DE ANIMALES UTILIZANDO CÉLULAS iPS



S Connor The independent 14-IV-2008.
Experiencias del grupo de Robert Lanza
de Advanced Cell Technology

CLONACIÓN DE ANIMALES UTILIZANDO CÉLULAS iPS

Estos ratones tienen tres progenitores biológicos: el macho que aporta el esperma, la hembra que da el óvulo para la generación del embrión de ratón por fecundación in vitro y el tercer ratón del que se extrae la célula de piel con que se generaran las células iPS

**S Connor The independent 14-IV-2008.
Experiencias del grupo de Robert Lanza
de Advanced Cell Technology**

EXPERIENCIAS PRECLÍNICAS EN ANIMALES UTILIZANDO CÉLULAS iPS

Consiguen mejorar los síntomas clínicos de ratones con anemia falciforme utilizando células iPS

Los tres animales que las recibieron sobrevivieron más de 20 semanas, mientras los que no, murieron antes de la séptima semana

EXPERIENCIAS PRECLÍNICAS EN ANIMALES UTILIZANDO CÉLULAS IPS

- **Demuestran que células iPS se pueden diferenciar en células madre precursoras neurales que en cultivo puede generar células neurales o de glia**
- **Si las células generadas se transfieren al cerebro de fetos de ratones, migran a distintas regiones y se diferencian en glia y neuronas**
- **También las células iPS se diferencian a neuronas dopaminérgicas**
- **Cuando las neuronas dopaminérgicas se transplantan a cerebro de ratas con Parkinson se consigue mejorar sus síntomas clínicos**
- **Estos resultados demuestran el potencial terapéutico de células iPS procedentes de fibroblastos para el reemplazo de células neuronales patológicas en un modelo animal**

EXPERIENCIAS CLÍNICAS UTILIZANDO CÉLULAS iPS

- **En un trabajo dirigido por K Eggan del Instituto de células Madre de la Universidad de Harvard, se consigue por primera vez la reprogramación de células adultas de pacientes que sufren una enfermedad de carácter genético**
- **Consiguen revertir células de piel de un varón que padecía esclerosis lateral amiotrófica a células iPS y de ahí a varias líneas de células nerviosas**

OTRAS APLICACIONES DE LAS CÉLULAS iPS

- **Las células iPS pueden ser el más práctico y eficiente camino para producir grandes bancos de células humanas pluripotentes de los haplotipos deseados**
- **Esto evitaría el uso y destrucción de miles de embriones**

**MF Pera y K Hasegawa Nature
Biotechnology 26; 59-60, 2008**

INTERÉS POR LA REPROGRAMACIÓN CELULAR

Como consecuencia del interés clínico y experimental que tienen las células iPS, numerosos laboratorios han iniciado trabajos destinados a obtenerla. En efecto, según comenta Melina Fan, directora ejecutiva de Addgene, de Cambridge (Massachusetts), que distribuye los vectores virales utilizados por Yamanaka y Thomson, con fecha 17 de abril de 2008, habían recibido 704 peticiones, de 178 laboratorios pertenecientes a 142 instituciones el vector viral utilizado por Thomson y 514 de 131 laboratorios pertenecientes a 113 instituciones del vector utilizado por Yamanaka para la transferencia de los factores de transcripción a células humanas, así como más de 1500 peticiones procedentes de 232 laboratorios pertenecientes a 215 instituciones del vector utilizado para la transferencia a células murinas

**VENTAJAS E
INCONVENIENTES DEL
USO DE LAS CÉLULAS
iPS**

INCONVENIENTES TÉCNICOS

- **Posibilidad de transmisión de enfermedades virales**
- **Posibilidad, aunque menor, de producir tumores**
- **Posibles problemas génicos debido a la introducción del ADN de los genes reprogramadores en las células receptoras**

INCONVENIENTES TÉCNICOS

Lo que puede facilitar una integración genómica aleatoria y riesgo de ocasionar mutagénesis

Además, aunque los genes reprogramadores son generalmente silenciados después de la reprogramación, la activación epigenética del Oct-4 y Sox2 podría inducir efectos no deseados en las células iPS transferidas

PROBLEMAS A RESOLVER

Técnicos:

- Sustituir los vectores virales
- Sustituir el oncogén c-Myc

Biológicos:

- Conocer mejor los mecanismos de la reprogramación celular, especialmente si es debida a modificaciones epigenéticas o a modificaciones genéticas todavía no identificadas

PROBLEMAS RESUELTOS

El mismo grupo de Yamanaka, en el reducido tiempo de tres meses, consigue reprogramar hepatocitos y células de epitelio de mucosa gástrica sin utilizar el c-Myc, tanto en humanos como en ratones, sin que se generaran tumores

N. Nakagama y col. Nature Biotechnology 26; 101-106, 2008

PROBLEMAS RESUELTOS

Otros autores también consiguen generar células sin utilizar el c-Myc

1. Wernig M y col

Cell Stem Cell 2; 10-12, 2008

2. T Brambrink y col

Cell Stem Cell 2; 151-159, 2008

PROBLEMAS RESUELTOS

Con relación a la utilización de vectores virales Aoki y colaboradores comprueban que al reprogramar células de estómago e hígado murinas, utilizando retrovirus, estos no penetran en la célula adulta a reprogramar y por tanto no alteran su genoma

**T. Aoki y col. Science: DOI 10.1126 / science
1154884 (14 – 2 – 2008)**

PROBLEMAS RESUELTOS

- **Consiguen introducir los factores de transcripción utilizando vectores virales que no llegan a integrarse en el genoma de las células receptoras**
- **Con este sistema entran la formación de tumores y las alteraciones génicas del genoma de las células receptoras**
- **De las células iPS consiguen derivar células de músculo, sistema nervioso, corazón y pulmón**
- **Esta técnica permite pensar en utilizar las células iPS en ensayos clínicos con humanos**

ALTERNATIVA A LA UTILIZACIÓN DE VECTORES VIRALES

Prime Gen, una empresa californiana de biotecnología, conjuntamente con Unidyn, fabricante de nanotubos (cilindros de moléculas de carbono de pocos nanómetros de diámetro) ha anunciado que se pueden sustituir los vectores virales necesarios para la reprogramación celular, por nanotubos de carbono, tras demostrar que con ellos se pueden introducir proteínas complejas (hasta una docena) en células testiculares y de retina

ALTERNATIVA A LA UTILIZACIÓN DE VECTORES VIRALES

- Sin embargo, existen justificadas reticencias entre los expertos, sobre la bondad de estas experiencias pues las mismas aun no han sido publicadas en una revista científica de garantía
- Además algunos autores indican que su introducción en las células puede tener efectos tóxicos para ellas, incluso puede ocasionar su muerte
- Por ello, los propios fabricantes admiten la existencia de algunos problemas que hay que resolver antes de pasar a su utilización clínica

D Cyranoski y M Baker

Nature 452;132-136, 2008

ALTERNATIVAS A LA UTILIZACIÓN DE VECTORES VIRALES

- Otra posibilidad es reemplazar los vectores virales introduciendo directamente las proteínas reprogramadoras con ciertos aminoácidos unidos a ellos, lo que les permite penetrar las membranas celulares
- También utilizando pequeñas moléculas no protéicas que remedien la actividad de los factores de transcripción y que puedan penetrar las membranas celulares

B Goldman

Nature Reports Stem Cells DOI: 101038/stemcells.2008.67

1st May 2008

MEJORAS DE LA TÉCNICA DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS iPS

K Hochendlinger y colaboradores del Instituto de Células Madre de la Universidad de Harvard tras obtener las células iPS las tratan con doxicilina que consigue activar los genes reprogramadores dando lugar a una segunda generación de células iPS en mayor cantidad que en la primera

MEJORAS DE LA TÉCNICA DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS iPS

- **También el equipo de R Jaenisch del Instituto Tecnológico de Massachusetts utilizan la doxicilina para mejorar la técnica de reprogramación de células adultas y conseguir células iPS de segunda generación**
- **Las células obtenidas tienen una gran homogeneidad genética lo que favorece su posible uso clínico**

VENTAJAS TÉCNICAS

- **No inducen rechazo inmunológico**
Lo que abre la posibilidad de crear fármacos específicos para un paciente determinado
- **No requiere la utilización de ovocitos humanos**
- **Facilidad técnica**
- **Coste reducido**

VENTAJAS ÉTICAS DEL USO DE LAS CÉLULAS iPS

**NO SE REQUIERE LA
DESTRUCCIÓN DE
EMBRIONES HUMANOS**

POTENCIALES PELIGROS ÉTICOS DEL USO DE LAS CÉLULAS iPS

El propio Yamanaka advertía de las posibles peligros éticos si las células reprogramadas se utilizaran para obtener células germinales, pues ello permitiría producir óvulos y espermatozoides de un mismo individuo que después podrían utilizarse para reproducción

POTENCIALES PELIGROS ÉTICOS DEL USO DE LAS CÉLULAS iPS

Debido a ello en abril de 2008 se reunieron en Hinxton (Reino Unido) un grupo de expertos para valorar éticamente esta posibilidad. Concluyeron que:

Los potenciales beneficios de generar células germinales pueden ser muy grandes, aunque creen que se puede tardar entre 5 y 15 años para conseguirlo.

La solución ética es establecer un adecuado control, pero no ven inconveniente para que las experiencias prosigan.

Sin embargo, 14 países han prohibido ya esta práctica.

**NUEVAS POSIBILIDADES DE
REPROGRAMACIÓN DE
CÉLULAS ADULTAS**

REPROGRAMACIÓN DIRECTA DE CÉLULAS ADULTAS

- **En el Instituto Médico Howard Hughes en colaboración con el Instituto de Células Madre de la Universidad de Harvard, el equipo dirigido por D. Melton ha conseguido reprogramar células adultas de ratón (células exocrinas del páncreas) en células beta productoras de insulina**
- **Con esta técnica se evita el paso intermedio de convertir la célula adulta en una célula pluripotencial**
- **Los factores de transcripción que utilizan son el Ngn3, Pdx1 y Mafa**

NUEVAS POSIBILIDADES DE REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS ADULTAS

- **R Feng y colaboradores utilizando los factores de transcripción PU1 y C/EBP α/β insertados con vectores virales (retrovirus) consiguen convertir fibroblastos de ratones en células con características de macrófagos.**
- **Esta técnica se podría utilizar para la reprogramación celular.**

Feng R y col

PNAS 105; 6057-62, 2008

REPROGRAMACIÓN CON DOXICICLINA

A la vista de las anteriores experiencias
J. Cibelli se pregunta:

“¿Será la clonación humana con fines terapéuticos necesaria?”

“La respuesta inmediata es no. Es cuestión de tiempo el que todas las hipotéticas ventajas de la clonación terapéutica puedan mejorarse utilizando células iPS”

J. Cibelli. Science 318; 1879, 2007

¿PUEDEN LAS CÉLULAS iPS HACER INNECESARIO EL USO DE CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS?

- Sería un importante error llegar a la conclusión de que la obtención de las células iPS evita la necesidad de usar células madre embrionarias

I Hyun y col. Cell Stem Cell 1; 367-368, 2007

- D Melton: Es prematuro afirmar esto
- GQ Daley: En el momento actual no estamos seguros de que las células iPS sean absolutamente equivalentes a las células madre embrionarias
- K Egan: Para estar seguro de la utilidad de las células iPS se necesita hacer un gran número de experiencias con células iPS de diferentes individuos y compararlos con células madre embrionarias

C Holden y G Vogel Science 319; 560-563, 2008

**¿PUEDEN LAS CÉLULAS IPS HACER
INNECESARIO EL USO DE CÉLULAS MADRE
EMBRIONARIAS?**

**La investigación con células iPS
debería continuar junto con la
investigación con células madre
embrionarias**

I-Hyun Park. Hastings Center Report 38; 20-22, 2008

BM Kuehn JAMA 299; 26, 2008

**¿PUEDEN LAS CÉLULAS iPS HACER
INNECESARIO EL USO DE CÉLULAS MADRE
EMBRIONARIAS?**

Sin embargo la gran mayoría de los investigadores que trabajan en este campo creen que las células iPS sustituirán con ventaja a las células madre embrionarias, tanto con fines experimentales como terapéuticos

CONSECUENCIAS DEL DESCUBRIMIENTO DE LAS CÉLULAS iPS

**Es este un gran avance experimental,
que hay que saludar como una gran
esperanza para encontrar caminos
éticos que permitan el desarrollo que la
medicina reparadora y regenerativa
requiere**

CONSECUENCIAS DEL DESCUBRIMIENTO DE LAS CÉLULAS iPS

Ian Wilmut el creador de la oveja Dolly, manifestaba recientemente que iba a abandonar la clonación para utilizar las células iPS

R Highfield Daily Telegraph
(<http://www.telegraph.co.uk>) 16-XI-2007

Y el propio James Thomson comentaba (Gina Kolata. The New York Times, 22/11/2007) que probablemente “dentro de una década la guerra de las células madre embrionarias será solo una nota al pie de una página curiosa de la historia de la ciencia”

MOTIVACIÓN ÉTICA DE LAS EXPERIENCIAS DE YAMANAKA

MOTIVACIÓN ÉTICA DE YAMANAKA PARA SUS INVESTIGACIONES

- **“Cuando vi el embrión, rápidamente me di cuenta de que no había diferencia entre él y mis hijas”**
- **“Pensé que no podemos permitirnos destruir embriones para nuestras investigaciones”**
- **“Tiene que haber otro camino”**

M Fackler “The New York Times” 11-XI-2007

