

INDUCCIÓN A REPROGRAMACIÓN CELULAR

*Induction to cell reprogramming***AUTOR:** Jesús Eduardo Rodríguez Fuentes^{1*}, Dulce Valeria Copca Nieto²**RESUMEN**

Los avances recientes en la investigación molecular ha permitido que el concepto de inducir a células diferenciadas para que reviertan su proceso de maduración y vuelvan a ser células troncales. Aunque se sabe que tal dediferenciación ocurre en sistemas naturales, los científicos comenzaron a considerar la posibilidad de imitar el proceso en el laboratorio. Los primeros reportes de logros al respecto ocurrieron con la mosca de la fruta *Drosophila*, con ello se sugiere que la dediferenciación debería ser explorada como otra vía para generar células troncales con propósitos terapéuticos.

Las células somáticas adultas pueden reprogramarse en células madre pluripotenciales, que pueden proliferar indefinidamente en un plac y diferenciarse en casi todos los tipos de células que constituyen el cuerpo humano. Estas células son prometedoras para la terapia celular y la medicina regenerativa, así como para la detección de drogas y el modelado de enfermedades. Teóricamente, podemos crear una fuente de células terapéuticas versátiles que podrían ser genéticamente compatibles con cualquier paciente. Estas células madre pluripotenciales se pueden diferenciar en los tipos de células deseados y eventualmente usarse para reconstruir un tejido o un órgano con los conocimientos obtenidos de la ingeniería de tejidos. Inspirados por el trabajo pionero en células madre, particularmente la notable técnica

de reprogramación, los campos de la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos han avanzado rápidamente en los últimos años.

PALABRAS CLAVE

• Terapia celular • Célula madre • Regeneración • Reprogramación

ABSTRACT

*For the first time, researchers have induced differentiated cells to reverse the process and become stem cells. Although it is known that such dedifferentiation occurs in natural systems, scientists had never before imitated the process in the laboratory. The researchers said their achievement with the *Drosophila* fruit fly suggests that dedifferentiation should be explored as another way to generate stem cells for therapeutic purposes.*

Adult somatic cells can be reprogrammed into pluripotent stem cells, which can proliferate indefinitely on a plate and differentiate into almost all types of cells that make up the human body.

These cells are very promising for cell therapy and regenerative medicine, as well as for drug detection and disease modeling. Theoretically, we can create a source of versatile therapeutic cells that could be genetically compatible with any patient. These pluripotent stem cells can be differentiated into the desired cell types and eventually used to reconstruct a tissue or an organ with the knowledge gained from tissue engineering. Inspired by the pioneering work in stem cells, particularly the remarkable reprogramming technique, the fields of regenerative medicine and tissue engineering have advanced rapidly in recent years.

KEY WORDS

• Cell therapy • Stem cell • Regeneration
• Reprogramming

INTRODUCCIÓN

“La vida es una mera oxidación de las proteínas de las células, es de ahí de donde procede ese agradable calor animal, que a veces se siente en exceso”. – THOMAS MANN

La dediferenciación es un proceso por el cual las células se desarrollan a la inversa, de un estado más diferenciado a un estado menos diferenciado. El fenómeno puede observarse en los niveles de gen, proteína, morfología y función. A nivel genético, la célula experimenta reversión de un perfil de expresión de genes de células diferenciadas a un perfil de expresión de genes de células progenitoras. Durante el proceso de dediferenciación, la actividad genética relacionada con el desarrollo se reprime y se activan los genes que mantienen la célula en el estado indiferenciado.¹

Las células troncales -aisladas de embriones o de tejidos adultos- son células inmaduras progenitoras con la capacidad de diferenciarse en una variedad de células especializadas que forman tejidos y órganos. Los científicos están trabajando con el objetivo de utilizar células troncales para crecer células especializadas maduras que podrían regenerar tejidos dañados o enfermos del cerebro, del corazón o de otros órganos.²

La reparación y la regeneración son fenómenos universales en el mundo biológico, pero la capacidad de regeneración varía considerablemente entre especies. Algunos invertebrados,

Autor de correspondencia:

*Rodríguez Fuentes Jesús Eduardo

Correo electrónico: ed_fuentes@outlook.com

^{1,2} Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro, Querétaro, México.

como las lombrices de tierra, regeneran fácilmente dos individuos nuevos y genéticamente idénticos cuando se cortan por la mitad. Los anfibios como los tritones pueden regenerar extremidades enteras, retinas, lentes oculares, médulas espinales y colas, así como las mandíbulas superior e inferior. Tanto los invertebrados como los anfibios reemplazan los órganos y tejidos perdidos o dañados con otros nuevos que son idénticos en estructura o función al original, en un proceso llamado regeneración completa.¹

Las células madre son células no diferenciadas, de renovación automática, con la capacidad de diferenciarse en varios fenotipos especializados en respuesta a las señales apropiadas. Se encuentran en tejidos embrionarios y adultos y por lo tanto se clasifican tradicionalmente como células madre embrionarias y células madre adultas, también conocidas como células madre específicas de tejido. Debido a su gran potencial de diferenciación, las células madre han atraído mucha atención como medida terapéutica para el tratamiento de varias afecciones, incluidas las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades musculoesqueléticas, la diabetes y el envejecimiento. Sin embargo, todavía hay muchos obstáculos que superar antes de que las células madre puedan usarse en la terapia de reemplazo celular.¹

INGENIERÍA TISULAR EN DIFERENCIACIÓN CELULAR

La ingeniería de tejidos es "un campo interdisciplinario que aplica los principios de ingeniería y ciencias de la vida hacia el desarrollo de sustitutos biológicos que restauran, mantienen o mejoran la función de los tejidos o un órgano completo", según lo definido por Langer y Vacanti.³

Para considerar una de las formas en que se controla el desarrollo de una célula se considera el modelarlas dentro de una forma fija usando una matriz con afinidad celular diferencial. Se han realizado ejemplos experimentales que pretenden demostrar este punto utilizando células hepáticas humanas.



Estas son propensas a desdiferenciarse y pierden rápidamente sus funciones de hepatocitos durante el cultivo convencional en una placa. Khetani y Bhatia informaron un tipo de arquitectura de microescala optimizada para células hepáticas humanas.³

BASE MOLECULAR DE LA TRANSDIFERENCIACIÓN

La conversión de un fenotipo celular a otro se conoce como 'transdiferenciación' y pertenece a una clase más amplia de interruptores de tipo celular llamados 'metaplasias'. La definición de los pasos moleculares en la transdiferenciación nos ayudará a comprender la biología del desarrollo de las células que se interconvierten, así como a identificar los factores clave de transcripción reguladora que pueden ser importantes para la reprogramación de las células madre.¹

DESDIFERENCIACIÓN

En mamíferos

Un número creciente de estudios indica que cuando se exponen a señales apropiadas, ciertos tipos de células de mamíferos pueden ser inducidos a diferenciarse de las células progenitoras y generar diferentes tipos de células funcionales para la reparación de tejidos dañados.¹

En mioblastos

Los mioblastos esqueléticos adultos son células comprometidas con el linaje que se renuevan automáticamente o se diferencian en miotubos multinucleados. El destino de los mioblastos depende principalmente de las proteínas de diferenciación muscular conocidas como factores reguladores miogénicos. Anteriormente se descubrió que la estimulación sérica inducía a los miotubos tritones, pero no a sus contrapartes de mamíferos, a reingresar al ciclo celular.¹

En neuronas

Muchos tipos de células que se producen continuamente, como algunas células epiteliales y células hematopoyéticas, provienen de una población de células madre que se divide lentamente, lo que da lugar a células precursoras que se dividen rápidamente y luego experimentan una diferenciación terminal. Sin embargo, otros tipos de células, como las células de Schwann, tienden a dividirse con poca frecuencia. Después de desafíos específicos, como una lesión, las células de Schwann se someten a un proceso diferente para producir nuevas células, que tal vez impliquen desdiferenciación.¹

En células renales

A diferencia del corazón o el cerebro, el riñón puede recuperarse por completo de una lesión isquémica o tóxica que resulta en la muerte

celular. Cuando el riñón se recupera de una lesión por isquemia o reperfusión, se basa en una secuencia de eventos que incluyen la diferenciación de células epiteliales y posiblemente la migración, para cubrir las áreas expuestas de la membrana basal, seguido de la dediferenciación, proliferación y re-diferenciación celular.¹

En células epiteliales

En el tejido ocular, las células madre corneales y las células epiteliales diferenciadas se encuentran en diferentes sitios, con células madre en el limbo formando un anillo de tejido alrededor de la córnea central y células epiteliales en el área central. Las células madre proliferan, migran centripetamente y se diferencian en las células epiteliales corneales terminales que reemplazan las células que se desprenden de la córnea central.¹

En células germinales

Aunque la inducción de la dediferenciación podría ser útil en la regeneración de tejidos, podría conducir a algunos procesos patológicos. En ciertas situaciones, entonces, el bloqueo de la dediferenciación puede ser beneficioso para prevenir eventos patológicos.¹

Al manipular condicionalmente la señalización Jak-STAT, se encontró que la espermatogonia que ha iniciado la diferenciación y está experimentando divisiones mitóticas limitadas (amplificadoras de tránsito) puede repoblar el nicho y volver a la identidad de las células madre.

Por lo tanto, en el microambiente apropiado, las células que amplifican el tránsito se dediferencian, convirtiéndose en células madre funcionales durante la regeneración de tejidos.⁵

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INVOLUCRADAS

Vía de señalización MAPK.

Las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) son serina / treonina quinasas que transmiten señales de estímulos extracelulares a múltiples sustratos involucrados en el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis. Se han identificado tres subfamilias principales de MAPK: ERK, c-Jun N-terminal kinase (JNK) y p38.¹

Vía de señalización de β -catenina.

La beta-catenina, un componente del complejo de adhesión celular de cadherina, juega un papel importante en la adhesión celular-mediada por E-cadherina y es un intermediario importante en la vía de señalización de Wnt. Se ha demostrado de manera concluyente que regula la dediferenciación.¹

CAPACIDAD REGENERATIVA EN ANIMALES

La regeneración ocurre ampliamente en el reino animal, aunque su capacidad regenerativa varía considerablemente. Los invertebrados

pueden regenerar los organismos completos. Los vertebrados filogenéticamente primitivos, como los anfibios y los peces, son capaces de regenerar partes sustanciales de su cuerpo, pero no un organismo completo. Los anfibios de Urodele (salamandras) tienen una capacidad notable para regenerar una amplia gama de tejidos y órganos, incluyendo extremidades, colas, mandíbulas, médulas espinales y lentes. Al igual que las salamandras, los peces teleosteos (pez cebra) pueden volver a crecer corazones, aletas, lentes, retinas, médulas espinales, etc. Por el contrario, los mamíferos tienen una capacidad regenerativa muy limitada. El daño severo a los tejidos u órganos (por ejemplo, corazones, extremidades o médulas espinales) no induce respuestas regenerativas, sino más bien una simple curación concomitante con cicatrización fibrótica.⁶

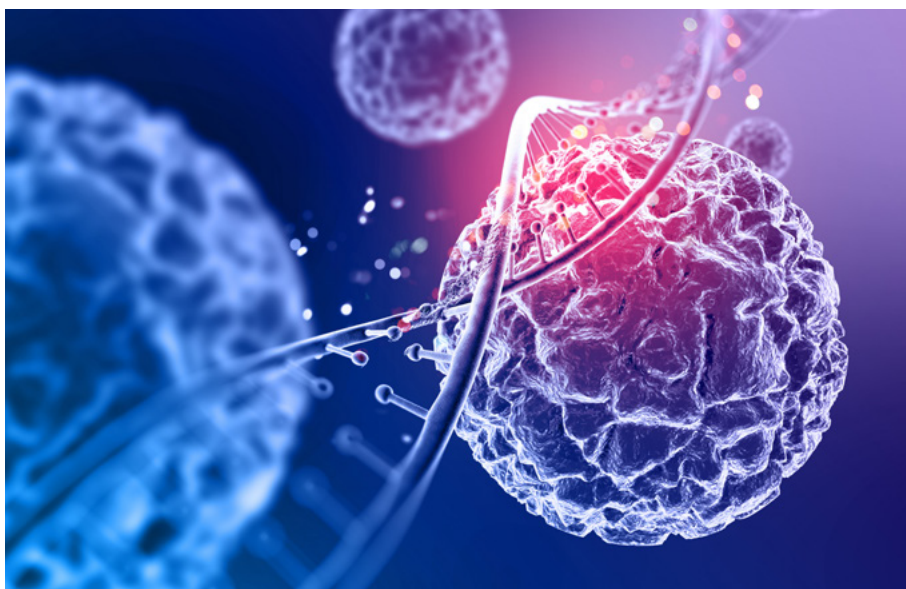
FUTURO TERAPÉUTICO

Recientemente, varios investigadores han demostrado que ciertos tipos de células de mamíferos pueden ser inducidos a diferenciarse de las células progenitoras cuando se estimulan con las señales apropiadas. Este descubrimiento abre la posibilidad de que algún día los investigadores mejoren la capacidad regenerativa endógena de los mamíferos al inducir la dediferenciación celular *in vivo*.⁷

Las bibliotecas combinatorias se seleccionaron para detectar moléculas que inducen a las células comprometidas con el linaje miogénico de ratón a diferenciarse *in vitro*. Se descubrió una purina 2,6-disustituida, la reversina, que induce la reversión del linaje de las células C2C12 para convertirse en células progenitoras multipotentes que pueden diferenciarse en osteoblastos y adipocitos.⁸

REGENERACIÓN DE ÓRGANOS

Los investigadores han descubierto que, cuando se les incita adecuadamente, algunos tipos de células humanas especializadas pueden volver a un estado más incipiente. Y las células madre ayudan a reponer nuestra sangre, piel y huesos. Entonces, ¿por qué nuestros



corazones se llenan de tejido cicatricial, nuestras lentes se nublan y nuestras células cerebrales perecen?⁹

Los profesionales de la regeneración, como las salamandras, curan las heridas metódicamente y producen tejido prístino. Evitar el tejido fibrótico podría significar la diferencia entre regenerarse y no: los nervios del ratón crecen vigorosamente si se cortan experimentalmente de una manera que previene la cicatrización, pero si se forma una cicatriz, los nervios perdían su vitalidad de funcionamiento apropiado.⁹

P53: BARRERA MOLECULAR DE DESDIFERENCIACIÓN

Por ahora, cada vez más investigaciones indican que la señalización de p53 puede evitar que las células se desdiferencian, lo que también se ve respaldado por las observaciones de la mejora de p53 de la diferenciación de las células. Por lo tanto, además de sus funciones para inducir la diferenciación y suprimir la tumorigénesis, p53 también juega un papel en el bloqueo de la desdiferenciación de las células diferenciadas en células madre pluripotentes.¹⁰

La eliminación o eliminación de p21, el gen objetivo de p53, o la supresión de la apoptosis inducida por la reprogramación aumenta notablemente la eficiencia de la reprogramación. El tiempo necesario para generar iPS se acortará si p53 o Ink4a, el supresor tumoral que interactúa con p53, se desactiva. Del mismo modo, la eliminación de ARF, un potente activador de p53 en respuesta al estrés oncogénico, también aumenta la eficiencia de la reprogramación.¹⁰

CONCLUSIÓN

A partir de que las células iPS se generaron por primera vez en 2006, la desdiferenciación celular se ha convertido en un fenómeno bien aceptado entre la comunidad científica. Los estudios en los que se examinaron los factores que median la reprogramación de las células somáticas sugieren que la desdiferenciación puede ser un elemento más prominente de tumorigénesis de lo que se indicó anteriormente.¹⁰

La ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa han crecido rápidamente y reinventarán el futuro de la humanidad. Los tejidos diseñados podrían usarse para la detección de drogas en

lugar de los tejidos humanos primarios raros y costosos. Lo más importante, debido a que los iPSC específicos del paciente pueden generarse de manera sólida a partir de las células somáticas, el modelado de la enfermedad y la detección personalizada de fármacos deberían ser factibles.³

REFERENCIAS

- ¹ Cai S, Fu X, Sheng Z. Dedifferentiation: A New Approach in Stem Cell Research. *BioScience* [Internet]. 2007 Septiembre [Consultado 2019 Noviembre 8];57(8):655–662. Disponible en: <https://doi.org/10.1641/B570805>.
- ² Kai T, Spradling A. Differentiating germ cells can revert into functional stem cells in *Drosophila melanogaster* ovaries. *Nature* [Internet]. 2004 Marzo 14 [Consultado 2019 Noviembre 9];428(6982):564–569. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15024390/>
- ³ Zhang D, Jiang W. De una célula a tejido: reprogramación, diferenciación celular e ingeniería de tejidos. *BioScience* [Internet]. 2015 Mayo [Consultado 2019 Noviembre 9];65(5):468–475. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/biosci/biv016>
- ⁴ Li WC, Yu WY, Quinlan JM, Burke ZD, Tosh D. The molecular basis of transdifferentiation. *J. Cell. Mol. Med.* [Internet]. 2005 [Consultado 2019 Noviembre 8];9(3):569–582. Disponible en: [doi:10.1111/j.1582-4934.2005.tb00489.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2005.tb00489.x)
- ⁵ Brawley C, Matunis E. Regeneration of Male Germline Stem Cells by Spermatogonial Dedifferentiation in Vivo. *Science* [Internet]. 2004 [Consultado 2019 Noviembre 9];304(5675):1331–1334. Disponible en: DOI: 10.1126/science.1097676
- ⁶ Zhao A, Qin H, Fu X. What Determines the Regenerative Capacity in Animals? *BioScience* [Internet]. 2016 septiembre 1 [Consultado 2019 Noviembre 10];66(9):735–746. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/biosci/biw079>
- ⁷ Odelberg SJ. Inducing cellular dedifferentiation: a potential method for enhancing endogenous regeneration in mammals. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2002 Octubre [Consultado 2019 Noviembre 8];13(5):335–343. Disponible en: [doi:10.1016/s1084952102000897](https://doi.org/10.1016/s1084952102000897)
- ⁸ Chen S, Zhang Q, Wu X, Schultz PG, Ding S. Dedifferentiation of lineage-committed cells by a small molecule. *J Am Chem Soc* [Internet]. 2004 Enero [Consultado 2019 Noviembre 10];126(2):410–411. Disponible en: [doi:10.1021/ja037390k](https://doi.org/10.1021/ja037390k)
- ⁹ Davenport JR. What Controls Organ Regeneration? *Science* [Internet]. 2005 Julio 1 [Consultado 2019 Noviembre 10];309(5731):84–85. Disponible en: DOI: 10.1126/science.309.5731.84
- ¹⁰ Yu P, Sa C, Xiaobing F, Andong Z. p53: The Barrier or Guardian for Cell Dedifferentiation? *BioScience* [Internet]. 2014 Octubre [Consultado 2019 Noviembre 10];64(10):883–892. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/90006958>