

27 DE AGOSTO DE 2008

## Investigadores crean células productoras de insulina a partir de células pancreáticas adultas

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han transformado células pancreáticas adultas en células betas productoras de insulina en ratones vivos. Ésta es la primera vez que investigadores cambiaron directamente la identidad funcional de células adultas sin usar células troncales embrionarias o técnicas que revierten la programación genética de la célula a sus primeros estadios.

Notablemente, los investigadores cambiaron el destino de células adultas rápidamente usando virus para transportar sólo tres genes reguladores que activaron notables cambios de desarrollo. Sólo un instante de actividad de los genes reguladores fue suficiente para imbuir a las células con sus nuevas funciones, que han conservado por tanto tiempo como nueve meses.

---

"Lo que esto demuestra es que se puede ir directamente desde un tipo de célula adulta a otro, sin volver al principio."

— Douglas A. Melton

---

Los experimentos, que se publican el 27 de agosto de 2008, en una publicación adelantada por Internet de la revista *Nature*, cumplen un objetivo largamente esperado en el campo de la medicina regenerativa: producir células especializadas de reparación directamente a partir de un conjunto de células adultas que sean sanas, abundantes y fáciles de obtener. Hasta ahora, las células de reparación se han generado a partir de células troncales embrionarias o más recientemente a partir de células troncales pluripotenciales creadas reprogramando completamente las células adultas.

Lo que esto demuestra es que se puede ir directamente desde un tipo de célula adulta a otro, sin volver al principio, dijo Douglas A. Melton, investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de Harvard y codirector del Instituto de Células Troncales de Harvard. Se podría decir, por ejemplo, que es como transformar a un científico en un abogado sin enviarlo de nuevo al jardín de infantes.

En este caso, la estrategia fue utilizada en ratones para convertir células exocrinas, que componen el 95 por ciento del páncreas, en células betas relativamente escasas que producen insulina. Por más de una década, Melton ha estudiado cómo las células troncales embrionarias dan lugar al páncreas y a sus células betas productoras de insulina, que se destruyen en pacientes con diabetes de tipo 1. En última instancia, sus estudios podrían conducir a formas de generar células pancreáticas betas nuevas que se podrían utilizar como tratamiento para la diabetes. Sin embargo, Melton advirtió que los nuevos resultados son una prueba del precepto y que no tienen usos médicos inmediatos.

Las células exocrinas se especializan en generar una variedad de enzimas digestivas. Aunque, como en todas las células, los genes que permiten la producción de insulina están presentes pero silenciados. Los experimentos de Melton procuraron modificar el genoma de la célula exocrina despertando ciertos genes y activando las características productoras de insulina de las células betas.

El concepto de cambio de células adultas, o cambio de linaje como se lo llama a veces, ha sido una meta importante de los investigadores en medicina regenerativa. Esta metodología tiene ventajas porque evita el uso de células troncales derivadas de embriones humanos.

Con el advenimiento de técnicas más nuevas que evitan la necesidad de células embrionarias humanas, los investigadores han estado compitiendo para incorporar esas ideas a su propio trabajo. En un avance importante en 2006, el investigador japonés Shinya Yamanaka y sus colegas hicieron células troncales a partir de células epiteliales de ratón adulto (fibroblastos) insertando cuatro genes específicos que estaban activos en las células troncales embrionarias de ratón. Esos genes, que codifican para factores de transcripción, reprogramaron las células epiteliales de forma tal que se hicieron pluripotenciales y que, por lo tanto, tuvieron la capacidad de convertirse en cualquier tipo de tejido. Estas células troncales pluripotenciales inducidas o células iPS, por sus siglas en inglés, en teoría podrían ser manipuladas en el laboratorio para convertirlas en células especializadas que pudieran reparar nervios, corazones u otros órganos dañados.

Melton y el becario postdoctoral Qiao Joe Zhou, primer autor en el trabajo de *Nature*, se entusiasmaron con la revelación de que un puñado de genes de factores de transcripción reactivaba el programa embrionario de las células epiteliales adultas. Se preguntaron si un número igualmente pequeño de factores de transcripción podría inactivar las funciones especializadas de una célula adulta determinada y activar aquellas necesarias para generar la célula de reparación diana.

A partir de una lista que contenía todos los 1.100 factores de transcripción de ratones, los científicos del HHMI seleccionaron 200 que estaban activos en las células que forman el páncreas. Redujeron la lista a apenas 28 factores de transcripción que eran los más activos de la región del páncreas que contiene

las células betas. Los investigadores después utilizaron un retrovirus para transportar los genes para nueve de los 28 factores de transcripción a las células exocrinas de ratones vivos.

Melton y Zhou se sorprendieron de aprender que, de hecho, sólo tres de los nueve genes fueron necesarios para transformar las células exocrinas en células betas -una transformación extrema, como la denominó uno de los colegas de Melton-. Esos genes eran *Ngn3*, *Pdx1* y *Mafa*.

La maniobra convirtió cerca del 20 por ciento de las células exocrinas en células betas productoras de insulina. Esto fue suficiente para reducir los niveles de azúcar en sangre de ratones diabéticos. La expresión de los tres genes de factores de transcripción desapareció a menos de dos meses de que fueron introducidos con el virus - pero las células convertidas continuaron siendo observadas.

Si bien creen que será posible convertir una amplia gama de células adultas en otros tipos de células utilizando una pequeña cantidad de genes reguladores, los científicos dicen que muchos interrogantes necesitan ser explorados. Entre ellos: ¿Qué tan relacionada debe estar la célula diana deseada con la célula donante? ¿Qué otros tipos de células se pueden convertir en células betas? ¿Y - dado que el uso de virus para transportar genes a pacientes humanos acarrea riesgos inaceptables— se puede lograr el mismo resultado con productos químicos u otras drogas?

George Daley, investigador del HHMI e investigador de células troncales en el Hospital de Niños de Boston, comentó que el trabajo de Melton va a inspirar una explosión de experimentos tendientes a dirigir el destino de tejidos de un modo u otro, de formas que pueden ser más prácticas que el tener que reprogramarlos de nuevo para hacerlos pluripotenciales. Daley y colegas publicaron recientemente que habían convertido las células de individuos con 10 enfermedades degenerativas en células troncales con los mismos errores genéticos. Estas células troncales creadas recientemente permitirán que los investigadores reproduzcan la formación de tejidos humanos en una placa de Petri de la misma forma que ocurre con cualquiera de las enfermedades.

Melton y Daley enfatizaron que el éxito aparente del método del atajo no elimina de ninguna manera la necesidad de investigación continua sobre las estrategias que utilizan células iPS o células troncales obtenidas de embriones humanos.