

Biomedicina i biologia molecular

Es poden fer cèl·lules a la carta?

Ja és possible transformar un tipus de cèl·lules adultes directament en un altre, com per exemple fibroblasts en neurones. L'estratègia per fer-ho s'anomena reprogramació cel·lular directa i, de moment, només uns pocs equips científics del món hi treballen. Tot i que encara a les beceroles, aquesta recerca té clar el seu propòsit: produir cèl·lules a la carta amb finalitats terapèutiques.

Patricia Morén | 11 de maig de 2010



Fotografia: Krystian

Els científics han trobat diferents vies per convertir unes cèl·lules en unes altres, és a dir, mètodes per dur a terme reprogramació cel·lular. L'investigador japonès [Shinya Yamanaka](#) va ser el primer en transformar cèl·lules de la pell en cèl·lules pluripotents (és a dir, cèl·lules amb la mateixa capacitat que les cèl·lules mare embrionàries per convertir-se en qualsevol altre tipus de cèl·lula). Amb el seu assoliment, les anomenades cèl·lules IPS, va constatar que algunes cèl·lules adultes especialitzades podien convertir-se en cèl·lules similars a les embrionàries i que, a partir d'aquestes, es

podien generar cèl·lules adultes distintes. Per tant, amb aquesta estratègia quedaven resolts els problemes ètics que per a alguns suscitava la recerca amb cèl·lules mare provinents d'embrions humans.

Alguns científics, tanmateix, han anat més enllà, i ara treballen en la [reprogramació cel·lular directa](#): aconseguir que cèl·lules adultes es converteixin en unes altres cèl·lules adultes sense haver de passar pel pas intermedi de convertir-les en equivalents cel·lulars embrionaris. Thomas Graf, que coordina el Programa de Diferenciació i Càncer al [Centre de Regulació Genòmica](#) (CRG) de Barcelona, és un dels pioners en aquest camp. Fins al moment ha aconseguit reprogramar diferents cèl·lules de ratolins: cèl·lules mieloides en cèl·lules eritroides, cèl·lules T limfàtiques en macròfags i cèl·lules dendrítiques, i fibroblasts en macròfags.

Tot i que cap d'aquests tipus cel·lulars no té encara utilitat terapèutica, els experiments ajudaran a entendre els mecanismes bàsics de la diferenciació i la reprogramació cel·lular. "Podem convertir directament una cèl·lula adulta diferenciada en una altra diferenciada. Això vol dir que [la cèl·lula] és molt plàstica i, si es mira així, qualsevol dels 250 diferents tipus de cèl·lules especialitzades que tenim es poden convertir en una cèl·lula mare. Però hem de veure si el que hem trobat és excepcional o generalitzable", explica en Graf.

Reprogramació directa

Per dur a terme reprogramació directa, a l'interior de la cèl·lula s'hi expressa de forma artificial un tipus de proteïna anomenada 'factor de transcripció'. Aquestes proteïnes determinen el fenotip d'una cèl·lula activant o desactivant determinats gens, i poden convertir una cèl·lula en una altra. Per introduir un factor de transcripció dins una cèl·lula s'utilitzen virus modificats. El

procés de reprogramar una cèl·lula triga entre tres i cinc dies. Tanmateix, un cop esdevé un altre, el nou tipus cel·lular roman estable, fins i tot en absència del factor de transcripció, explica Graf.

La reprogramació cel·lular directa podria tenir interès terapèutic en el futur. Tot i que les aplicacions mèdiques de la reprogramació cel·lular encara queden ben lluny, a la literatura científica ja comença a haver-hi treballs que donen suport a la utilitat d'aquesta nova estratègia. En un d'aquests [treballs](#), publicat a la revista *Nature*, investigadors de la [Universitat de Harvard](#) (Estats Units) han aconseguit reprogramar cèl·lules centroacinar del pàncrees i convertir-les en cèl·lules beta productores d'insulina en ratolins. Per aconseguir-ho van fer servir una barreja de factors de transcripció i, com a resultat, els símptomes de la diabetis en els ratolins van minvar. En un [altre treball](#), també publicat a *Nature*, un grup de la [Universitat d'Stanford](#) (Estats Units) ha aconseguit obtenir neurones a partir de fibroblastos en cultiu.

Futur incert

Graf admet que, a curt termini, continuarà l'hegemonia de la recerca amb cèl·lules IPS. Desenvolupar la reprogramació cel·lular directa és més complicat que no dur a terme experiments amb cèl·lules IPS, que, a més, són cèl·lules que es poden expandir o modificar, la qual cosa suposa un avantatge per als laboratoris que hi treballen. Actualment només hi ha uns 20 grups de recerca en tot el món que treballin en reprogramació cel·lular directa, enfront d'uns 500 que es dediquen a la reprogramació amb IPS, en part "per una qüestió tècnica i històrica, però el balanç podria canviar", segons Graf.

De fet, el programa de recerca de Graf s'acaba de reforçar amb el fitxatge de [Maria Pia Cosma](#) com a cap de grup i investigadora sènior. Cosma, que prové del [Telethon Institute of Genetics and Medicine](#) (TIGEM) de Nàpols, ha centrat la seva recerca en reprogramació amb cèl·lules IPS i ha descobert la importància de la via de senyalització Wnt en aquest procés. El tàndem Graf-Cosma converteix el CRG en un dels centres més potents en la recerca amb cèl·lules mare a Europa.

FUTURES APLICACIONS

Sembla ser, doncs, que la reprogramació cel·lular directa podria tenir un gran interès terapèutic en el futur. El grup de Graf també ha engegat una altra línia de recerca en un tipus de tumors del sistema limfàtic, els limfomes, per transformar les cèl·lules malignes en macròfags no malignes. De tota manera, aquesta via terapèutica potencial "també trigarà anys a desenvolupar-se", adverteix Graf.

Entre les aplicacions més prometedores de les cèl·lules IPS hi ha la possibilitat de fer estudis amb cèl·lules derivades de pacients per identificar l'origen de certes malalties degeneratives, com ara el Parkinson. Amb els models animals actuals és impossible replicar completament els tipus cel·lulars i el seu comportament.

Un dels contres de la reprogramació cel·lular és que, si s'apliquessin amb finalitat terapèutica, les cèl·lules IPS podrien induir càncer a causa del seu potencial proliferatiu. És per això que els científics ja estan investigant diferents mètodes que minimitzin aquest risc. En el cas de la reprogramació cel·lular directa els riscos són molt menors perquè no es generen cèl·lules amb aquest potencial. Tanmateix, es modifiquen amb un virus (normalment un retrovirus), de manera que el perill també existeix, exposa Graf.