

GENÓMICA/ Investigadores del CRG de Barcelona logran transformar células humanas de cáncer de la sangre en células benignas

Reprograman células de linfoma y leucemia

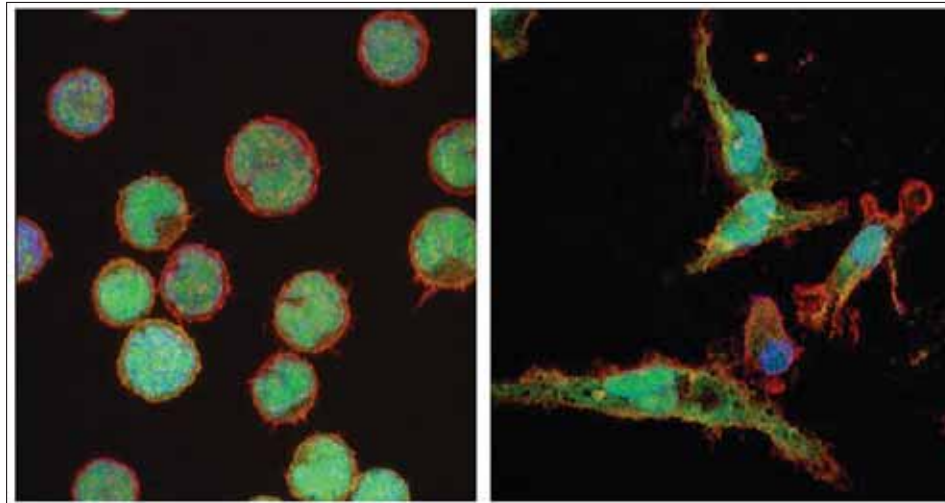
- Mediante el factor de transcripción C/EBP-alfa, transdiferencian las células malignas y se reducen posibilidades de reproducir el cáncer
- Se ha realizado en líneas celulares y ahora trabajan en el desarrollo de una molécula pequeña que permita probar el beneficio en pacientes

GM C. OSSORIO
Barcelona

Los investigadores del Centro de Regulación Genómica (CRG) de Barcelona del grupo liderado por Thomas Graf han logrado reprogramar células de linfoma y leucemia para convertirlas en macrófagos y eliminar su malignidad.

El trabajo, publicado en la revista científica *Cell Reports*, es la continuación de otro en el que reprogramaron células de linfocitos en ratones, mediante un factor de transcripción de macrófagos denominado C/EBPalfa. Según explica Graf, profesor de investigación Icrea, el 16 por ciento de las leucemias humanas de tipo mielóide presentan una mutación en este gen. "Es tan importante porque si existe este defecto, las células quedan atascadas en un estadio muy inmaduro típico de leucemias, y si el gen está activo, empuja a las células a convertirse en macrófagos maduros, que no se dividen", aclara el experto.

En esta ocasión, en lugar de utilizar este factor de transcripción en células precursoras de macrófagos normales, que son las células mielógenas inmaduras, lo han empleado en células linfáticas, que



A la izquierda, imagen de los linfocitos cancerígenos, y a la derecha, linfocitos convertidos en macrófagos, un tipo celular que no se divide. Con la reprogramación celular, los investigadores abren la puerta a una nueva forma de combatir el cáncer sanguíneo en un futuro.

también son susceptibles y se convierten en células mieloides.

Han ensayado con 23 líneas celulares de diferentes subtipos de linfomas y leucemias, de las cuales 19 respondieron de manera más o menos completa y 4 fueron resistentes. "Lo sorprendente es la alta eficiencia, porque en los estudios realizados hasta ahora con células humanas para reprogramarlas, por ejemplo a células IPS, el proceso siempre es diez veces menos eficiente que en ratones, y en nues-

tro caso podemos convertir básicamente el 100 por cien de las células con solo un factor de transcripción", valora Graf.

Además de transdiferenciar las células malignas, con este proceso las células reprogramadas mantienen su nueva condición de macrófagos a lo largo del tiempo. Y otro hallazgo sorprendente es que la capacidad de generar tumores en ratones inmunosuprimidos se reduce y ralentiza. Hasta ahora, los tratamientos permiten elimi-

nar las células cancerígenas, pero no se había reducido la capacidad de generar nuevos tumores.

Ahora bien, como puntualiza Graf, lo que han demostrado sólo puede considerarse como una prueba de concepto de que el efecto sobre el crecimiento de los tumores por transcripción se podría utilizar para terapia. Para tratar a pacientes, no se puede utilizar el factor de transcripción, ya que "es imposible introducirlo en todas las células tumorígenas".

Por este motivo, se están realizando varios ensayos para conseguir una molécula pequeña que active este factor de transcripción en linfocitos. "Si lo logramos, se podría ensayar en ratones y más tarde en modelos más complejos", añade el investigador.

De momento, el equipo no se ha planteado probar esta estrategia con otro tipo de células cancerígenas. De hecho, Graf sugiere que en este caso la reprogramación es tan eficaz porque "este factor de transcripción C/EBP-alfa es el que normalmente impone el fenotipo de macrófagos en células de la sangre, y los linfocitos B no están muy lejos si se considera el desarrollo de las células". Sin embargo, quizá no funcionaría en carcinoma de pulmón, ya que las células se encuentran a "mayor distancia".

Además del CRG, en este proyecto financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia y el Ministerio de Salud, a través del Instituto de Salud Carlos III, también ha participado el grupo de José A. Martínez-Clement del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra. La primera autora del artículo, Francesca Rapino, cuenta con una beca del Programa Internacional de Doctorado financiado por "La Caixa".

GM R.C.
Madrid

El Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (Idibell) ha firmado un acuerdo de licencia de patente con la compañía biofarmacéutica vasca Histocell para el tratamiento de enfermedades pulmonares agudas a partir de la administración por vía intravenosa de células madre mesenquimales modificadas genéticamente.

La mejora genética introducida en esta investigación, liderada por Josep María Aran, del grupo de Genética Humana del Idibell, y en la que también han colaborado el Instituto de investigación en Neumología del Vall d'Hebrón (VHIR) y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (Ciberes), ha conseguido que estas células aumenten su poder antiinflamato-

NEUMOLOGÍA/ El Idibell ha firmado un acuerdo de licencia con Histocell

Células madre modificadas para el tratamiento de patologías pulmonares

- La compañía vasca quiere convertirse en líder en el área de terapia celular pulmonar

rio y regenerador. Concretamente, lo que hizo este equipo de investigadores fue modificar estas células para que secretaran un antagonista de la interleuquina 33, una citoquina con un papel clave en los procesos inflamatorios.

Además, al ser necesaria sólo la inyección de una pequeña cantidad de estas células, no se ha observado rechazo inmunológico. Ello, unido a la experiencia en terapia celular pulmonar de Histocell (ya licenciaron hace un par de años una patente del Consejo

Superior de Investigaciones Científicas y el Clínic para el tratamiento de la fibrosis pulmonar a partir de células madre mesenquimales para su utilización en ensayos clínicos, Julio Font, director general de Histocell, explica que "esta tecnología para daño pulmonar agudo encajaba muy bien con el

pipeline de la compañía". Además, continúa Font, "lo que buscamos con esta segunda licencia es convertirnos en el líder europeo en esta área de terapia celular pulmonar".

Pero todavía queda mucho camino por recorrer, ya que este tratamiento se encuentra todavía en fase preclínica, de desarrollo de la tecnología. De hecho, el equipo de investigación se plantea ahora, una vez demostrada la eficacia de la administración por vía intravenosa, la posibilidad de que la



Julio Font, director general de la empresa biofarmacéutica del País Vasco Histocell

administración pueda hacerse por vía respiratoria. Posteriormente comenzaría la fabricación GMP de estas células y se abriría ya la posibilidad de comenzar ensayos clínicos en fase I.