



# La modulación de la ruta Wnt asegura la reprogramación a iPS

El momento en que se activa el factor es decisivo para el éxito del proceso

**C. OSSORIO**  
Barcelona

La reprogramación celular se ha establecido como una constante promesa en el campo de la medicina regenerativa pero son lentos los pasos que la van materializando como una opción viable y reproducible.

La capacidad de transformar células adultas en células madre de pluripotencia inducida (iPS), capaces de comportarse como las embrionarias, les valió el Premio Nobel de Medicina en 2012 a los científicos John B. Gurdon y Shinya Yamanaka, pero aún hoy siguen existiendo mucho desconocimiento sobre el proceso y su seguridad, si bien investigadores del Centro de Regulación Genómica (CRG) de Barcelona acaban de publicar en *Stem Cell Reports* un nuevo hallazgo que arroja luz sobre esta potencial terapia celular.

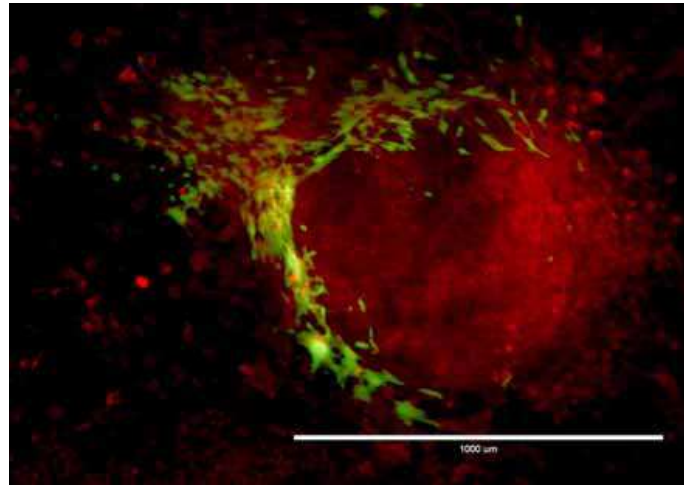
Se trata de la ruta Wnt, implicada en numerosos procesos durante el desarrollo embrionario y la fusión celular, así como en determinados tipos de tumores, y ahora también clave en la transformación de células maduras a iPS.

Según explica Francesco Aulicino, estudiante de doctorado en el Grupo de Reprogramación y Regeneración liderado por María Pía Cosma y coautor del estudio junto a los investigadores Ilda Theka i y Frederic Lluís Vinas, ya se había descubierto que, en células embrionarias de ratón, la activación de Wnt es importante para mantener la capacidad de las células para replicarse *in vitro*, de forma que después puedan diferenciarse. “Se ha desarrollado ya un medio de cultivo de las células embrionarias que contiene un activador de WNT y sabemos que esas moléculas son suficientes para mantener las células embrionarias en buen estado”, afirma. Cabía esperar, por tanto, que con las células iPS sucediera algo parecido.

Pero, más allá de esta cuestión, han descubierto que no es necesaria una activación constante del factor Wnt, sino una modulación. De esta forma, si en los seis primeros días de la reprogramación — en los que los cuatro factores de Yamanaka están activados— se logra inhibir totalmente Wnt, para después reactivarlo (hasta el día 10 o 12 que finaliza el proceso), las células se reprograman más rápidamente y con más eficiencia.

En concreto, para controlar de forma artificial la ruta han empleado la molécula Iwp2, un inhibidor de la secreción de Wnt que no altera de forma definitiva las células, a diferencia de otros métodos que emplean virus.

En caso de que la ruta Wnt esté activa durante los primeros días de la reprogramación, lo que ocurre es que las células consiguen diferenciarse en otros



Las células con Wnt activado y que ya no se pueden reprogramar (en verde) se sitúan en la periferia; las células que podrán ser reprogramadas se encuentran agregadas (en rojo). Foto: CRG.

## ÚLTIMOS HITOS CON LAS CÉLULAS IPS

**2006** El japonés Shinya Yamanaka descubrió que las células maduras de un ratón podían reprogramarse para convertirse en células inmaduras, denominadas iPS.

**2009** El equipo de Juan C. Izpisua del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona y el Instituto Salk en La Jolla (EEUU) obtiene células iPS de sangre de cordón umbilical, indistinguibles de las células madre embrionarias.

**2011** El equipo de Juan C. Izpisua en el Instituto Salk (California) genera células iPS a partir de fibroblastos de pacientes con el síndrome de progeria Hutchinson-Gilford.

**2012** Los científicos Shinya Yamanaka y John

Gurdon ganan el Nobel de Medicina por descubrir la reprogramación celular.

**2013** Un equipo del CNIO identifica que el gen TRF1 es esencial para la inducción y mantenimiento de la pluripotencia celular. Meses más tarde, crearon células madre en el interior de un organismo murino.

**2013** El equipo de Izpisua identifica más de siete genes adicionales capaces de participar en el proceso de reprogramación de fibroblastos humanos a células iPS y demuestra que todos los “factores Yamanaka” pueden ser sustituidos.

**2013** El CRG reduce de semanas a días el proceso de reprogramación celular mediante el uso del factor C/EBPα.

tipos celulares antes de adquirir pluripotencia embrionaria, según aclara Aulicino. Por tanto, el momento exacto en que se activa la ruta Wnt es decisivo en el proceso de reprogramación.

### Útil como marcador

Asimismo, por primera vez se ha demostrado que el factor Wnt en su estado apagado es un marcador de éxito. Para visualizarlo, utilizan un sistema de fluorescencia cada vez que las células activan esta ruta. “Dividimos las dos poblaciones de células, las que emiten fluorescencia y las que no, y realmente hemos visto que las que no expresan la fluorescencia el día 6 son las únicas que se van a reprogramar”, explica el experto.

Por tanto, ante el caótico proceso de reprogramación, de gran variabilidad como ya reconoció en su momento el propio Yamanaka —pues cada célula

responde a los cuatro factores de manera distinta—, el hecho de contar con un marcador que permita seguir las células y entender qué ocurre en las que se están reprogramando realmente, “es una herramienta poderosa para poder entender por qué aunque los cuatro factores se expresen en todas las células solo pocas consiguen reprogramarse”.

En definitiva, una nueva estrategia para comprender mejor el motivo por el que la reprogramación celular es ineficiente en la mayoría de los casos, de forma que sólo un porcentaje muy bajo de células —por debajo del 1 por ciento, según Aulicino—, acabe consiguiéndolo.

Este estudio ha sido financiado por el European Research Council, el Human Frontier Science Program, el Ministerio de Economía y Competitividad, la Fundación ‘La Marató’ de TV3, el AXA Research Fund. y el programa Marie Curie Ingenium Initial Training Network (ITN).