DIARIO MEDICO

PAÍS: España
PÁGINAS: 1,22-23
TARIFA: 7560 €
ÁREA: 1162 CM² - 150%

FRECUENCIA: Semanal
O.J.D.: 50858
E.G.M.:
SECCIÓN: MEDICINA

9 Febrero, 2015

LUIS CAMACHO

Promesas y realidades de la medicina regenerativa

Shahin Rafii (Universidad Weill Cornell, en Nueva York), Sergio Gascón (Instituto Helmholtz de Células Madre, en Múnich), Paolo Bianco (Universidad de Roma La Sapienza) y Ángel Raya (CMRB) repasaron algunas de las investigaciones más punteras en medicina regenerativa en un ciclo de conferencias organizado por la Fundación Areces y el Grupo Nature, la semana pasada en Madrid. **PÁGS. 22-23**

DIARIO MEDICO

PAÍS: España
PÁGINAS: 1,22-23
TARIFA: 7560 €
ÁREA: 1162 CM² - 150%

FRECUENCIA: Semanal
O.J.D.: 50858
E.G.M.:
SECCIÓN: MEDICINA

9 Febrero, 2015

MEDICINA REGENERATIVA Diferentes estrategias de terapia celular avanzan hacia la aplicación clínica, como se ha puesto de manifiesto en un ciclo de conferencias organizado por la Fundación Ramón Areces y Nature Publishing Group

El nuevo paradigma de la terapia celular endotelial

MADRID
SONIA MORENO
soniamb@diariomedico.com

Una aproximación típica de la medicina regenerativa es desarrollar células específicas para un determinado órgano, diferenciadas a partir de algún tipo de célula pluripotente, y emplearlas para regenerar los tejidos dañados. El investigador Shahin Rafii trabaja desde otro ángulo en su laboratorio de la Weill Cornell Medical College de Nueva York: "¿Cuál es el denominador común de todos los órganos? El tejido vascular", se pregunta retórico este catedrático de Medina Génica. "Se asumía que los vasos sanguíneos eran uniformes y se limitaban a suministrar oxígeno y nutrientes a los órganos. Nosotros descubrimos, y ya ha sido ampliamente validado por otros grupos, que en realidad las células endoteliales producen factores de crecimiento, citocinas, específicos para cada órgano, y promueven la regeneración orgánica. En la fase de desarrollo son los principales conductores de la morfogénesis y la formación de los órganos".

El grupo de Rafii probó esta hipótesis tras aislar células endoteliales de diferentes órganos y determinar su singularidad en el fenotipo, función y producción de factores. En esa especie de atlas celular, estos investigadores recabaron los genes específicos en las células endoteliales de cada órgano que expresaban factores reguladores del metabolismo, moléculas de adhesión y factores de crecimiento *angiocrino*, estos últimos con capacidad concreta para la reparación.

Entre otros experimentos con ratones, Rafii demostró que cuando se producía una lesión en el pulmón era posible regenerarlo gracias a la introducción en el torrente sanguíneo de células endoteliales productoras de MMP14, una enzima que activa concretamente los factores de crecimiento epidérmico del tejido alveolar. "Igualmente, hemos visto en la hepatectomía que las células endoteliales inducen regeneración", continúa Rafii; además, con la ventaja importante de que no generan fibrosis.

LUIS CAMACHO

Shahin Rafii, catedrático en la Weill Cornell Medical College, de Nueva York, en Madrid.

Pero es en el campo de las enfermedades hematológicas donde Rafii encuentra que se producirán antes las principales aplicaciones de estas células. Tras indagar en el potencial de células endoteliales diferenciadas a partir de células madre embrionarias y de células de pluripotencialidad inducida o iPS, constató que no alcanzaban la estabilidad necesaria para la clínica. Así que exploró otras fuentes que le han llevado a investigar con células endoteliales vasculares diferenciadas desde células de líquido amniótico.

DE CORDÓN UMBILICAL

Más recientemente, el grupo de Rafii trabaja con células endoteliales obtenidas de vena de cordón umbilical, con las que estos investigadores ya ven cerca el inicio del primer estudio clínico para regenerar la médula ósea de pacientes afectados por leucemia que han recibido altas dosis quimioterápicas.

El equipo de Rafii ha desarrollado un sistema en el laboratorio de reprogramación y expansión de células en sala blanca para reprogramar células endoteliales vasculares, en cantidades suficientes como para constituir una fuente terapéutica en diversas enfermedades malignas y genéticas.

"Lo idóneo sería desarrollar biobancos con líneas celulares endoteliales clasificadas por histocompatibilidad y almacenadas para regenerar órganos. Ése es mi sueño". Puestos a soñar, confía en que los beneficios de las nuevas terapias celulares se hagan realidad en los próximos años, aunque primero habrá que determinar en cada caso cuál es el producto celular con capacidad trasplantable, reparadora y total seguridad.

Un potencial aún por explotar

Fue el mentor de Shahin Rafii, el también catedrático Ralph L. Nachman (Universidad Weill Cornell), quien cultivó por primera vez las células endoteliales humanas, en 1973. Sin embargo, desde entonces apenas se ha explotado su potencial terapéutico. La razón es que resultaban muy difíciles de expandir en el laboratorio; "casi tenías que ponerles Mozart", bromea Rafii. Su grupo ha diseñado una tecnología que facilita ese proceso, basada en la introducción del gen *E4ORF1*.

Los ensayos clínicos con iPS esperan el pistoletazo de salida

MADRID
S. MORENO
soniamb@diariomedico.com

El primer ensayo con células de pluripotencialidad inducida o iPS se está realizando en el Centro Riken de Biología del Desarrollo (Kobe, Japón) sobre un grupo de pacientes con degeneración macular asociada a la edad. Los primeros datos se esperan este año, al igual que previsiblemente los del primer estudio clínico con células madre embrionarias también en una retinopatía, en Reino Unido.

Esos resultados van a marcar el ritmo de una investigación que resulta ya imparable. "Hay muchos ensayos a punto de pedir los permisos de las agencias reguladoras, a la espera de los datos de seguridad", ha recordado a DM Ángel Raya, investigador principal del grupo Control de Potencia de las Células Madre del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC) y director del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMR[B]).

El grupo de Raya, junto a otros investigadores clínicos, es uno de los que planea un ensayo con células iPS; en concreto, sobre pacientes con insuficiencia cardiaca. En paralelo, trabajan con la otra gran vertiente de estas células, que es la investigación: "Son muy útiles para diseñar modelos de enfermedad en los que ensayar terapias y fármacos", comenta Raya, que las ha empleado para reproducir modelos de Parkinson, hemofilia y fibrilación auricular, entre otras patologías.

En los ensayos, lo esperable es que se confirme la seguridad observada en trabajos preclínicos, pero, en caso contrario, Raya confía en que se solvente cualquier problema, "como ha ocurrido antes en este campo de investigación, muy reciente, pero que ha progresado con mucha rapidez". Así, el problema de la tumorigenicidad de las iPS se ha resuelto diferenciando a las células por completo antes de implantarlas.

En cuanto a la versatilidad de las iPS, en estudios comparativos con células madre embrionarias se empieza a constatar que ambos tipos no son intercambiables. "Parece que, según el escenario, unas serán más recomendables que otras".

LUIS CAMACHO

Ángel Raya, investigador en el IBEC y director del CMRB.

DIARIO MEDICO

PAÍS: España
PÁGINAS: 1,22-23
TARIFA: 7560 €
ÁREA: 1162 CM² - 150%

FRECUENCIA: Semanal
O.J.D.: 50858
E.G.M.:
SECCIÓN: MEDICINA

9 Febrero, 2015

MEDICINA REGENERATIVA Las nuevas estrategias de terapia celular avanzan hacia la aplicación clínica, como se ha puesto de manifiesto en un ciclo de conferencias organizado por la Fundación Ramón Areces y Nature Publishing Group

Reprogramación directa contra el daño neuronal

MADRID
LAURA D. RÓDENAS
dmredaccion@diariomedico.com

LUIS CAMACHO

Sergio Gascón, del Instituto Helmholtz, en Múnich.

"Hemos demostrado que es posible convertir células gliales en neuronas en el cerebro y con ello corregir defectos", dijo Sergio Gascón, del Instituto Helmholtz de Investigación de Células Madre de Múnich (Alemania), durante la jornada sobre Medicina Regenerativa, en Madrid.

"Lo que nos permite la reprogramación directa es, por ejemplo, forzar la conversión *in vivo* de astrocitos". Lo que concentra ahora los esfuerzos de su grupo de trabajo es la toxicidad asociada a este proceso, "aunque estamos trabajando en determinadas moléculas que modulan el estrés celular y están registrando datos de hasta un 90 por ciento de eficiencia".

En el terreno *in vitro*, "somos capaces de convertir fibroblastos en neuronas que habrán de implantarse en el cerebro con el objetivo de reparar el daño detectado; los problemas surgen con la integración. Para los trastornos que no precisan de una conectividad muy específica, como el Parkinson o la epilepsia, esta podría ser una opción buena, pero para otros, como el Alzheimer, que requieren de la proyección de un lóbulo cerebral al otro, la cosa no es tan sencilla y llevará mucho más tiempo". A lo que se refiere el experto español es al hecho de que la implantación puede tener efectos positivos al sustituir las células muertas localizadas, pero no está confirmada la estabilidad general del proceso. En cualquier caso, la plasticidad del sistema nervioso central, antaño considerado rígido, sustenta la promesa de la regeneración neuronal.

Más aún, "la reprogramación de células somáticas cultivadas *in vitro* en tejido neuronal es un activo valioso para abordar las enfermedades neurodegenerativas", apunta. En lo positivo el científico señala también que, al contrario que hace una década, hoy es posible estudiar el condicionamiento genético de pacientes y generar neuronas para estudiar en el laboratorio la mutación y la sinapsis.

In situ o no, en el punto de mira figura la curación de enfermedades sin tratamiento, la solución de alteraciones genéticas y la regeneración de tejidos dañados por la vejez, entre otros.

Las células madre mesenquimales, aliadas en la regeneración ósea

MADRID
LAURA D. RÓDENAS

LUIS CAMACHO

El italiano Paolo Bianco.

Paolo Bianco, doctor en Medicina y Cirugía y catedrático de Patología en el departamento de Medicina Experimental de la Universidad de Roma La Sapienza (Italia), se refiere a la reparación de hueso y cartílago a través de la diferenciación de células madre mesenquimales en osteoblastos y condrocitos, respectivamente. "Las células madre mensenquimales vendrían a ser las dobles de las células madre esqueléticas; la única pega es que cuando son transplantadas muchas se eliminan y de ahí la necesidad de desarrollar técnicas de andamiaje", expuso en el ciclo de conferencias de la Fundación Ramón Areces.

"Se trata de células pluripotentes y adultas con morfología fibroblastoide y plasticidad hacia condrocitos, osteocitos y adipocitos, capaces por tanto de producir varios tipos de células de los tejidos esqueléticos, tales como cartílago, hueso y grasa", precisó Bianco.

Así las cosas, la comunidad científica ha llevado a cabo ensayos clínicos sobre la fiabilidad de la diferenciación de las mesenquimales en osteoblastos como método de reparación ósea localizada. También se espera que las células mesenquimales puedan administrarse a los pacientes para fijar el cartílago de sus articulaciones y evitar farragosas cirugías de reemplazo artificial. "Cómo hacerlo es todavía un punto flaco en este campo de la medicina regenerativa".

Logran reparar el daño de la radiación en ratas con cáncer cerebral

MADRID
REDACCIÓN
dmredaccion@diariomedico.com

Una terapia basada en la administración de progenitores de oligodendrocitos repara el daño causado por la radioterapia en un modelo murino de cáncer cerebral, según muestran los resultados de un estudio que se publica en el último número de *Cell Stem Cell*.

Un equipo liderado por la neurocirujana Viviane Tabar, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, en Nueva York, ha encontrado una posible vía para paliar la desmielinización que provoca la radiación y, por lo tanto, evitar los problemas cognitivos y de comportamiento que conlleva. Para ello, partieron del conocimiento del papel de los oligodendrocitos en la formación de la vaina de mielina en el sistema nervioso central y se plantearon la posibilidad de obtener células madre para paliar la pérdida de este tipo de células clave.

Con la selección de los factores de crecimiento -y otras moléculas- adecuados, los investigadores lograron generar progenitores de oligodendrocitos, tanto a partir de células madre embrionarias humanas como de células madre de pluripotencialidad inducida (iPS).

La inyección de estas células para tratar a las ratas que habían sido expuestas a irradiación cerebral mostró signos evidentes de reparación: los animales recuperaron las habilidades cognitivas y motoras que habían perdido. Una cuestión importante es que el tratamiento no planteó problemas de seguridad, ya que ningún animal presentó tumores o tipos celulares anómalos en el cerebro.

Los autores señalan que la posibilidad de reparar el daño por la radiación no sólo supondrá -cuando sea posible en humanos- una mejora de la calidad de vida, sino que aumentará la ventana terapéutica de la radiación.

DENIS SOULET UNIVERSIDAD LAVAL, QUEBEC

Los ratones recibieron radioterapia (sobre estas líneas), terapia celular (centro) y, por último, se evaluaron sus funciones motoras y cognitivas (arriba).