## [Chemical-induced epigenome resetting for regeneration program activation in human cells](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(23)00558-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124723005582%3Fshowall%3Dtrue), 2023

Esta capacidad natural de revertir el potencial de desarrollo para la regeneración se perdió en la mayoría de los animales adultos, particularmente en los humanos, en quienes las identidades celulares están muy restringidas con una plasticidad reducida.Esto se debe a que las células somáticas humanas suelen estar protegidas por un epigenoma estable mediante la metilación del ADN y diversas modificaciones de histonas

Las células somáticas humanas pueden reprogramarse para convertirse en células madre pluripotentes mediante moléculas pequeñas a través de una etapa intermedia con una firma de regeneración, pero aún se desconoce en gran medida cómo se induce este estado de regeneración. **Se usa el análisis single-cell de transcriptoma para demostrar que la vía de la reprogramación química humana con estado de regeneración es distinta de la de reprogramación mediada por factores de transcripción.**

A lo largo del proceso de reprogramación química, las células somáticas humanas desarrollaron un programa similar a la regeneración que se asemeja al de las células de blastema del ajolote que surgen durante la regeneración de las extremidades, así como al de los progenitores de las extremidades humanas en desarrollo. Este descubrimiento destaca el potencial de la reprogramación química para activar programas de regeneración en células humanas maduras, lo cual es importante para el desarrollo de enfoques químicos para la regeneración.

DOS PROBLEMAS DIFERENTES -> REPROGRAMACIÓN PARA CONSEGUIR PLURITPOTENCIA VS REGENERACIÓN

***La activación del programa similar a la regeneración como característica distintiva de la reprogramación química humana***

**Recientemente informamos que se indujo un estado plástico intermedio con un programa similar a la regeneración durante la reprogramación química de células somáticas en células madre pluripotentes.** **Al final de la etapa II, detectamos la coexpresión de los genes relacionados con la regeneración. Luego, para caracterizar mejor las células plásticas intermedias que poseen características de regeneración, realizamos una secuenciación de ARN unicelular durante la reprogramación de células somáticas en una población plástica intermedia y luego reconstruimos la trayectoria de reprogramación. Encontramos la** **presencia de células plásticas intermedias al final de la etapa II en la trayectoria correcta (R4), que expresaban genes clave del desarrollo**. El análisis de ontología genética (GO) mostró una regulación positiva de las características del desarrollo embrionario con el desarrollo de las extremidades. Además, las células plásticas intermedias humanas inducidas químicamente adquirieron características de células de yemas de extremidades humanas en desarrollo, similar a la situación de la regeneración de extremidades de ajolote. Estos resultados revelaron que las células plásticas intermedias obtuvieron características de regeneración con la activación genética relacionada con el desarrollo de las extremidades embrionarias durante la reprogramación química humana.

CÉLULAS EN ESTADO PLÁSTICO INTERMEDIO (FINAL DE LA FASE II) MUESTRAN CAPACIDAD DE REGENERACIÓN, EXPRESIÓN DE GENES CLAVES DEL DESARROLLO Y UNA TRAYECTORIA CORRECTA (R4)

Buscan analizar si se llega a este estado mediante factores de Yamanaka también. Para ello usan datos de la trayectoria de reprogramación con OSKM para ver las fases y demuestran que son dos enfoques de reprogramación distintos -> Además, no detectamos enriquecimiento de las características relacionadas con la regeneración ni activación de los genes relacionados en las células intermedias de la reprogramación de OSKM. Demuestran que es un estado en la reprogramación química.

**Activación epigenética secuencial del programa similar a la regeneración con puesta en servicio del potenciador**

Para caracterizar e investigar más a fondo la forma de activación del programa genético similar a la regeneración, exploramos la dinámica de los cambios epigenómicos en este programa. El análisis de modificación de histonas de los genes implicados en el programa similar a la regeneración mostró que la mayoría de las regiones promotoras en las células somáticas iniciales permanecieron en un estado represiva

Luego analizamos más a fondo los datos de secuenciación ATAC unicelular para investigar la dinámica de accesibilidad a la cromatina de las regiones potenciadoras del programa de genes similares a la regeneración. A través de este análisis, confirmamos la mayor accesibilidad a la cromatina de los potenciadores vueltos a poner en servicio en el programa similar a la regeneración al final de las etapas I y II. En conjunto, estos resultados revelaron la inducción del estado epigenéticamente permisivo para el programa genético similar a la regeneración de una manera regulatoria ordenada que consiste en la puesta en servicio del potenciador y la posterior activación del promotor.

**La activación de un programa similar a la regeneración a través de una vía inversa ocurre durante la pérdida del potencial de regeneración en los organismos durante su maduración**.

Dado que la puesta en servicio del potenciador de los genes relacionados con la regeneración se indujo espontáneamente después de una lesión tisular en animales con capacidades de regeneración robustas, lo cual es necesario para la activación del programa de genes de regeneración. Analizamos además cómo los patrones epigenéticos en las regiones potenciadoras afectan la activación del programa genético similar a la regeneración en las células humanas. En particular, encontramos que la modificación de H3K27me3, que es un marcador represivo importante para la inhibición del potencial de regeneración en animales bajos durante el desarrollo se elimina gradualmente en las regiones potenciadoras durante la inducción del programa similar a la regeneración. Además, las modificaciones de la metilación del ADN en las regiones potenciadoras de los genes relacionados con la regeneración también disminuyeron al final de la etapa II. Estos resultados revelaron que la activación del programa de regeneración en células humanas estuvo acompañada de una regulación negativa de H3K27me3 y la metilación del ADN en las regiones potenciadoras durante la reprogramación química.

REVISAR DISCUSION Y ANÁLISIS+PREPROCESADO