

Reprogramación Celular: Estrategia terapéutica con mucho futuro

Resumen Ejecutivo

En el 2006, el científico Shinya Yamanaka descubrió que las células adultas pueden ser reprogramadas en células madre pluripotentes al aplicar ciertos factores de transcripción. Estas células fueron llamadas células madre pluripotentes inducidas (iPS); y a partir de su proceso, se inició una nueva era en la investigación, estudio de enfermedades, invención de fármacos y desarrollo de terapia celular.

Las células madre embrionarias (CME) son objeto interesante de estudio, y su versatilidad sería potencial solución a decenas de enfermedades que hoy se consideran incurables; no obstante, su obtención representa dilemas éticos ya que, estas solo se encuentran en la vida embrionaria. Debido a esto, desde que se logró reprogramar células adultas en iPS, se abrió la posibilidad de tratar padecimientos sin los problemas éticos que conlleva el cultivo de CME.

Gracias al avance tecnológico y a la constante investigación biomédica, el procedimiento de Yamanaka ha sido mejorado, e incluso se han planteado nuevas estrategias de reprogramación celular. En un principio se creyó que la reprogramación celular sería usada para regenerar tejidos y órganos defectuosos, sin embargo, su aplicación tomó un rumbo diferente hace algunos años.

Es así como el objetivo general del presente reporte es realizar una descripción detallada sobre los componentes esenciales de la reprogramación celular y sus aplicaciones actuales. Dentro de las que se puede mencionar, la prevención de problemas de rechazo de trasplantes, comprensión de enfermedades extrañas, comprensión del vínculo entre los factores epigenéticos y la

Reporte de Tecnología Sanitaria

identidad celular, investigación relacionada con envejecimiento y errores genéticos, y la creación de fármacos específicos, para lo cual existen ensayos clínicos en curso.

Actualmente, el mercado de esta tecnología sanitaria muestra aumentos significativos, cuyo uso comercial es para modelado de enfermedades, desarrollo y descubrimiento de fármacos, medicina personalizada, exámenes de toxicología, ingeniería de tejidos y bioimpresión 3D.

De esta manera, este reporte de tecnología sanitaria se divide en seis secciones, donde cada una permite construir las claves del tema en cuestión. La primera sección indica cuál es el alcance de la investigación, además de qué incluye y qué no incluye el reporte. La sección definición de la tecnología relata qué es la reprogramación celular. En la reseña histórica se explica la evolución de esta tecnología desde las primeras pruebas con animales en los años 60, hasta el descubrimiento de las iPS en 2006, y sus posteriores aportes. La sección principio de funcionamiento explica cómo se obtienen células reprogramadas al introducir los factores de Yamanaka en fibroblastos. Posteriormente, se mencionan algunas de las ventajas y aplicaciones de las iPS, así como sus desventajas. Por último, en la sección consideraciones de compra se enuncia el gran mercado de las células reprogramadas con valores superiores a los \$2 mil millones.

Alcance del Informe

Este informe muestra la definición de la reprogramación celular, así como su evolución y su importancia en el área médica. Existen diversos procedimientos descritos, algunos de los cuales aún permanecen inciertos para reprogramar células adultas en células madre pluripotentes inducidas (iPS). El presente texto describe a rasgos generales el trabajo realizado por el Dr. Shinya Yamanaka, que consisten en una metodología de reprogramación in vitro. No se entra a fondo en otras técnicas como la reprogramación directa.

Además, se abarcan las ventajas, desventajas y aplicaciones de las iPS para uso médico, así como el mercado en donde se encuentran. No se abarca aplicaciones en otros campos como en la producción de carne ni conservación de vida salvaje.

En el texto se habla tanto de reprogramación celular, células madre pluripotentes inducidas, iPS, además, en otros textos puede aparecer la abreviación para estas células como iPSC e iPSCs. Entiéndase como la misma área en cuestión.

Definición de la tecnología

Las células madre son las encargadas de dar origen a las distintas células del cuerpo humano. Según Jiménez (2014), las células madre embrionarias (CME) son aquellas “capaces de generar prácticamente todo tipo de tejidos” y solo se desarrollan en la vida intrauterina. Muchos estudios científicos se han centrado en analizar este conjunto de células con el fin de buscar tratamientos a distintas enfermedades del ser humano. Sin embargo, su estudio ha sido casi nulo debido a que, para realizar este tipo de investigaciones, hay que manipular embriones humanos, lo cual ha generado cientos de conflictos éticos.

Desde sus primeros indicios, la reprogramación celular abrió las puertas a un sin número de aplicaciones que se podrían realizar y permitió introducir esta tecnología como una técnica

novedosa en el potencial tratamiento y estudio de enfermedades. Según Jiménez (2014), la reprogramación celular “es una técnica mediante la cual se consigue que el perfil de genes concretos que se expresan en un determinado tipo celular se altere, y genes que dejaron de expresarse en una determinada etapa del desarrollo vuelven a expresarse”.

De este modo, gracias a los aportes de muchos científicos que sentaron las bases, investigadores como Shinya Yamanaka y John B. Gurdon demostraron que una célula madre adulta del ser humano puede “reprogramarse hacia atrás para convertirse en células inmaduras capaces de generar células de cualquier tipo” (Jiménez, 2014). La Figura 1, sintetiza el aislamiento y la reprogramación de células madre somáticas adultas en células madre pluripotentes inducidas iPS.

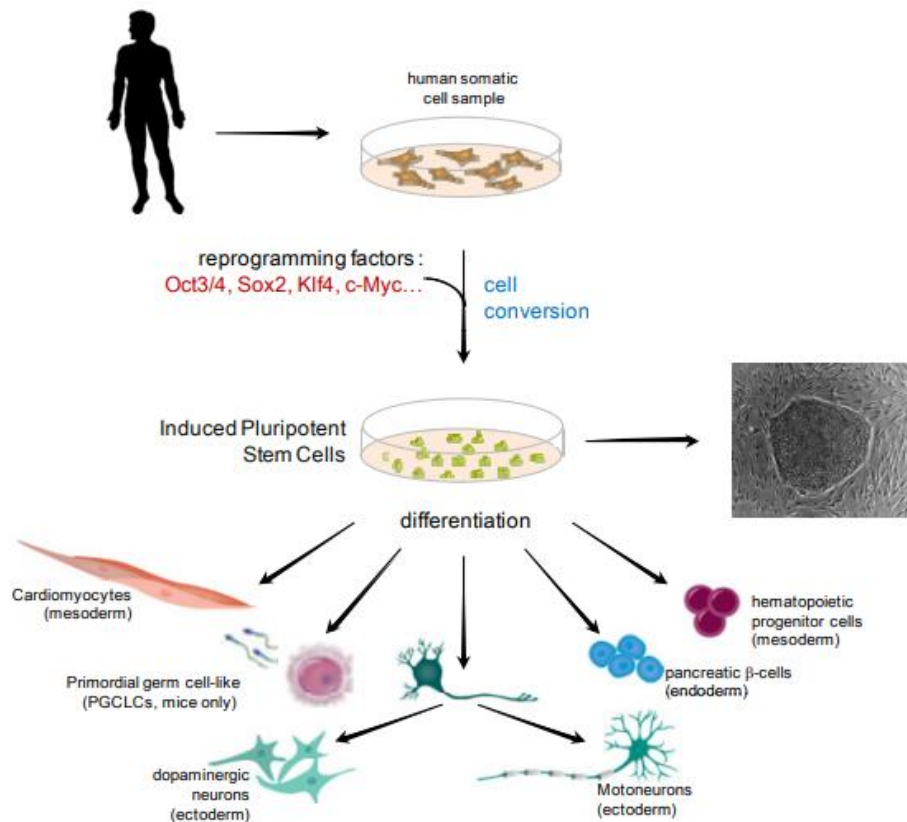


Figura 1. Visión general de la inducción de Células Madre pluripotentes.

Fuente: Bayart y Cohen-Haguenauer (2013).

Gracias a la acelerada evolución tecnológica y científica, cada vez más, es posible afirmar que esta tecnología representa una potencial herramienta para salvar vidas. Aznar Lucea y Martínez (2012) destacan que la reprogramación celular abre nuevas posibilidades en el desarrollo de terapias más sencillas y seguras para pacientes con condiciones específicas debido a que, de acuerdo con López Rubio (2021), existe la hipótesis de que el cuerpo no rechazaría las células creadas para el tratamiento debido a que son las mismas células del paciente.

Reseña Histórica

A lo largo de la historia, muchos avances clave impulsaron el proceso de la investigación con células madre. Algunos hitos principales comenzaron en 1961 cuando se describieron las primeras células madre a partir de médula ósea; posteriormente, en 1996 nació la oveja Dolly, el primer animal clonado a partir de células adultas (Liu *et al.*, 2020). Este hecho abrió muchas puertas hacia la experimentación en animales durante años y no fue hasta principios del siglo XXI, que se logró inducir una célula madre embrionaria pluripotente de un ser humano. La Figura 2 muestra una línea de tiempo con los avances en la exploración de las células madre.

En 2006, el doctor Shinya Yamanaka durante un estudio con células madre descubrió que son cuatro los genes que permiten que una CME tenga la capacidad de formar células de cualquier tipo, llámese neuronas, fibroblastos, leucocitos, entre otros. Al insertar los genes Oct3/4, Sox2, Klf4 y c-Myc en células madre adultas observó que esas células se convertirían de nuevo en CME o células madre pluripotentes, las cuales llegarían a llamarse células madre pluripotentes inducidas o iPS (López Rubio, 2021).

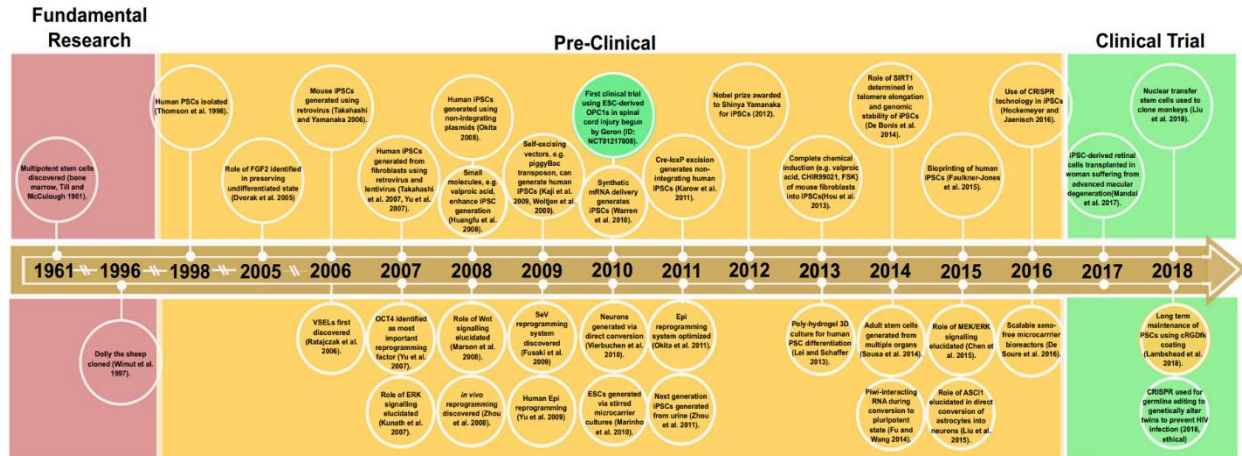


Figura 2. Avances históricos en la investigación de células madre.

Fuente: Liu *et al.* (2020).

Después de más de diez años de su primera mención, las expectativas hacia esta tecnología sanitaria han cambiado debido a la aparición de una serie de dificultades, que se mantienen aún sin respuesta. La aplicación directamente en humanos, de terapias que utilizan la reprogramación de células madre somáticas adultas en células madre pluripotentes, no ha sido posible debido a que, según Bayart y Cohen-Haguenauer (2013), “la mayoría de los experimentos implican la integración en el genoma de la célula huésped con un riesgo identificado de mutagénesis por inserción y transformación oncogénica”. Es decir, existe la posibilidad de que se generen mutaciones durante la programación celular (Saito *et al.*, 2019), lo cual es preferible evitar.

Por lo anteriormente mencionado, se ha desviado, de cierto modo, el objetivo principal de la reprogramación celular hacia la comprensión del comportamiento de las células enfermas. Por ejemplo, Wilmut *et al.* (2011) indican que se puede estudiar el comportamiento de las células específicas que se ven afectadas en la enfermedad del paciente y compararse con células equivalentes de donantes sanos. Esto permitiría identificar las diferencias fenotípicas entre ambas células y establecer posibles terapias que eviten la progresión de la enfermedad.

El descubrimiento de las células madre pluripotentes inducidas, ha abierto puertas a nuevas terapias regenerativas, y su estudio desde su aparición ha sido acompañado por una evolución tecnológica notoria (Yamashita y Abe, 2016). Actualmente, parte de los pilares fundamentales de la Ingeniería de Tejidos consiste en el estudio de las células madre, la cual gracias a la combinación del conocimiento ingenieril y la comprensión de sistemas biológicos ha engendrado un campo similar llamado medicina regenerativa (Enderle y Bronzino, 2011).

Aunque la investigación sigue en evolución, países como Estados Unidos (EE. UU.), España, Reino Unido, Japón, Corea del Sur y Holanda han mostrado gran desarrollo y avance en el estudio de la reprogramación celular. En la actualidad, EE. UU. es el mercado objetivo más grande para la tecnología de células madre pluripotentes, siendo Europa el segundo y China es el tercero; entre otros como Japón, Corea del Sur y Canadá, respectivamente (“Global Induced Pluripotent Stem Cell (iPSC) Industry Report”, 2021).

Es por lo anterior, que se visualiza un panorama prometedor, mismo que a su vez ha permitido redireccionar el enfoque en la medicina regenerativa y la investigación en cáncer. Saito *et al.* (2019) expresan que las tecnologías de reprogramación se dividen en tres enfoques: tecnología de transferencia nuclear de células somáticas (SCNT), tecnología de CME inducidas (iPS) y tecnología de reprogramación directa (DR). Por ejemplo, mediante el uso de estas técnicas se ha tratado de reprogramar células cancerosas, donde las iPS específicas del paciente podrían aplicarse como modelos de cáncer para estudios y desarrollo de fármacos, así como para estudiar interacciones con nichos de neoplasia malignas, a saber: leucemia, pulmón y gastrointestinal (Saito *et al.*, 2019). Demás aplicaciones se explicarán en la sección de ventajas y desventajas.

Principio de funcionamiento

Los mecanismos detallados para reprogramar células permanecen inciertos. Es decir, existen diversas técnicas para lograr que una célula se re programe, los genes que se utilizan pueden cambiar y cada vez, surgen nuevas variantes a la establecida por Shinya Yamanaka. Karagiannis *et al.* (2018) manifiestan que dentro de los métodos para reprogramar células se encuentran, el uso de virus, ácido ribonucleico (ARN), ácido desoxirribonucleico (ADN) y proteínas.

El procedimiento desarrollado por Yamanaka y su grupo consiste en introducir los 4 genes OCT3 / 4, Sox2, c-Myc y Klf4 en fibroblastos, que después serán programados en iPS. La mayoría de las células inician la reprogramación cuando los factores especializados se inducen en ellas. Además, Karagiannis *et al.* (2018) explican que esta reprogramación ocurre en dos fases, una temprana o estocástica y otra tardía o determinística. Donde una vez obtenidas las iPS, serán utilizadas para producir células especializadas y aplicarlas a distintas áreas biomédicas.

Como se explicó anteriormente, las iPS son células adultas que fueron reprogramadas en el laboratorio para revertirlas a un estado de células madre muy similar a las CME. De este modo, pueden ser usadas para restaurar tejidos y estudiar enfermedades, a fin de encontrar un tratamiento dirigido (Jin, 2017).

Asimismo, tener la opción de reprogramar células adultas presenta numerosas ventajas en cuanto a tratamiento, prevención y análisis de enfermedades. Aunque la terapia con células reprogramadas en su mayoría se encuentra en una fase de experimentación, gracias al acelerado avance científico y tecnológico es posible darle usos alternativos que ayuden a los pacientes a mejorar su condición clínica. En un futuro cercano, representará una formidable herramienta contra la lucha de enfermedades que, en este momento, no tiene cura como cáncer en células sanguíneas y enfermedades neurodegenerativas.

Ventajas y Desventajas

En 2020, Shinya Yamanaka, conocido por su descubrimiento de las iPS, escribió un artículo basándose en las promesas y desafíos de la terapia celular con iPS. Si bien es cierto, las células reprogramadas brindan oportunidades sin precedentes para terapias contra enfermedades y lesiones intratables, se siguen encontrando cuestiones prácticas que limitan su uso. A continuación, se describen las ventajas y desventajas de la reprogramación celular.

Por un lado, las células madre son objeto interesante de estudio debido a sus características de diferenciación. Es por lo anterior, que el tener a disposición la producción de células diferenciadas en laboratorio, abre la posibilidad para tratar decenas de enfermedades sin los problemas éticos que conlleva el cultivo de CME.

Al presente, las formas principales en las que las células madre pluripotentes inducidas cambian positivamente la medicina son en la prevención de problemas de rechazo de trasplantes, comprensión de enfermedades extrañas, comprensión del vínculo entre los factores epigenéticos y la identidad celular, investigación relacionada con envejecimiento y errores genéticos, y creación de fármacos específicos que eviten efectos de toxicidad en los pacientes (Hildreth, 2021a). Por lo anteriormente mencionado, es que esta tecnología se perfila como un área con múltiples y potenciales usos ya establecidos, y otros más por descubrir.

La investigación desarrollada, se ha dirigido a la búsqueda de opciones terapéuticas para enfermedades como el Alzheimer, la diabetes, la bipolaridad, la esquizofrenia, así como trastornos relacionados con el envejecimiento, como la artritis y la atrofia muscular; entre otros (Bio-Cord, 2016). Además, ya hay en curso ensayos clínicos con terapias de iPS, los cuales según Yamanaka (2020) son el Parkinson, la degeneración muscular, la retinitis pigmentosa, el trastorno de córnea, la insuficiencia cardíaca, la lesión de médula espinal, la transfusión de plaquetas, la enfermedad de injerto contra huésped, la condición del cartílago defectuoso e inmunoterapia contra el cáncer.

Ahora bien, descritos los beneficios, se debe considerar la existencia de puntos en contra de la reprogramación celular. Uno de ellos, es que los tratamientos con células madre no han sido del todo aprobados por agencias regulatorias como la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), quien resalta que estos procedimientos, aunque para muchos han presentado resultados, pueden ser peligrosos ya que requieren mayor estudio para verificar su seguridad sanitaria (Grady y Abelson, 2019).

Hasta ahora, las células reprogramadas tienen un uso distinto al que fue pensado porque sigue habiendo límites para aplicación en humanos debido a propiedades de tumorigenicidad, inmunogenicidad y heterogeneidad existentes (Yamanaka, 2020). Es decir, como se indicó anteriormente, su aplicación ha cambiado de rumbo debido a la posible existencia de mutaciones, tumores, alteraciones genéticas y rechazo inmunológico en los ensayos.

En consecuencia, científicos han encontrado nuevas formas de reprogramación celular como posibles soluciones. Entre ellos se han utilizado factores de reprogramación distintos a los de Yamanaka y se ha presentado procedimientos de reprogramación celular in vivo (Bio-Cord, 2016; FDA, 2019). Aunque estos no son parte del enfoque del reporte, sus aportes en la producción de iPS son importantes.

Por último, a pesar de haber aliviado problemas éticos, han ocurrido otros dilemas por el inmenso alcance de la reprogramación celular. Por ejemplo, debido a que con células iPS se pueden generar cualquier tipo de célula, existe la posibilidad de generar células germinales, ovocitos y espermatozoides. En otras palabras, existiría la posibilidad de formar embriones vivos, lo cual éticamente no se justifica de ninguna forma (Aznar Lucea y Martínez, 2012).

Está claro que la mayoría de las tecnologías sanitarias presentan avances y dificultades éticas, tecnológicas y prácticas. Así, es esencial que los fines científicos de este tipo de investigaciones sea el correcto para garantizar su seguridad sanitaria.

Consideraciones de compra

La terapia celular consiste en uno de los mejores candidatos de la medicina del futuro. Para comprender la dimensión de esta área en términos de inversión económica, actualmente se realizan trasplantes de células madre en muchas partes del mundo con fines alternativos de tratamiento. A pesar de que su aplicación en seres humanos no tiene evidencias científicas sobre su seguridad sanitaria y que organismos como la FDA adviertan sobre los riesgos asociados a estos procedimientos, existen numerosas compañías en todo el mundo que las aplican como parte de la medicina regenerativa.

Es así como su gran demanda permite aproximar el costo de las terapias con células madre desde tratamientos menores a 5 mil dólares hasta los 25 mil dólares (Hildreth, 2021b). El uso de células reprogramadas no solo incluye terapia celular, sino que cuenta con una amplia gama de métodos de comercialización, entre ellas, modelado de enfermedades, desarrollo y descubrimiento de fármacos, medicina personalizada, exámenes de toxicología, ingeniería de tejidos y bioimpresión 3D (“Global Induced Pluripotent Stem Cell (iPSC) Industry Report”, 2021).

En el Informe global de la industria de iPSC del 2021, hay al menos 68 competidores en el mercado que ofrecen productos, servicios, tecnologías y terapias de iPS. En particular, la empresa FUJIFILM Cellular Dynamics es el mayor fabricante de células humanas reprogramadas (“Global Induced Pluripotent Stem Cell (iPSC) Industry Report”, 2021). De este modo, se espera que para el 2021 el mercado crezca de \$2.22 mil millones en 2020 a \$2.43 mil millones, y que para el 2025 el mercado de iPS alcance los \$3.36 mil millones (“Global Induced Pluripotent Stem Cell (iPSC) Market Data and Industry Growth Analysis”, 2021).

Claramente, la obtención de células humanas específicas mediante reprogramación celular es una tecnología prometedora. A medida que sus aplicaciones médicas, fabricación y perfil de

seguridad mejoren, las iPS seguirán impactando positivamente la medicina (“Global Induced Pluripotent Stem Cell (iPSC) Industry Report”, 2021).

Referencias bibliográficas

Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. (2019). *La FDA advierte sobre las terapias con células madre*. <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/la-fda-advierte-sobre-las-terapias-con-celulas-madre>

Aznar Lucea, J. y Martínez, M. (2012). Reflexión ética alrededor de la reprogramación celular. *Cuadernos de Bioética*, 23(2), 287-299. ISSN: 1132-1989.
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=875/87524464003>

Bayart, E. y Cohen-Haguenauer, O. (2013). Technological Overview of iPS Induction from Human Adult Somatic Cells. *Current Gene Therapy*, 13(2), 73-92. Doi:
[10.2174/1566523211313020002](https://doi.org/10.2174/1566523211313020002)

Enderle, J. y Bronzino, J. (2011). *Introduction to biomedical engineering* (3ra Ed.). (p. 274). American Press.

Global Induced Pluripotent Stem Cell (iPSC) Industry Report. (2021). BioInformant.
<https://bioinformant.com/product/induced-pluripotent-stem-cell-ipsc-industry-report/>

Global Induced Pluripotent Stem Cell (iPSC) Market Data and Industry Growth Analysis. (2021). The Business Research Company.
<https://www.thebusinessresearchcompany.com/report/induced-pluripotent-stem-cell-ipsc-global-market-report>

Grady, D., Abelson, R. (2019). Los tratamientos con células madre prosperan a pesar de las pocas pruebas de su eficacia. *The New York Times*.
<https://www.nytimes.com/es/2019/05/16/espanol/tratamiento-celulas-madre.html>

Hildreth, C. (2021a). *How Induced Pluripotent Stem Cells (iPSC) Are Changing The World As We Know It*. BioInformant. <https://bioinformant.com/ipsc/>

Hildreth, C. (2021b). *The Cost Of Stem Cell Therapy in 2021*. BioInformant.

<https://bioinformant.com/cost-of-stem-cell-therapy/>

Jiménez, J.L. (2014). *La Reprogramación Celular: Avances Y Dilemas*.

<http://www.cbioetica.org/revista/141/141-0411.pdf>

Jin, J. (2017). *Stem Cell Treatments*. JAMA Network.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2598269>

Karagiannis, P., Takahashi, K., Saito, M., Yoshida, Y., Okita, K., Watanabe, A., Inoue, H.,

Yamashita, J. K., Todani, M., Nakagawa, M., Osawa, M., Yashiro, Y., Yamanaka, S., &

Osafune, K. (2018). Induced Pluripotent Stem Cells and Their Use in Human Models of Disease and Development. *Physiological Reviews*, 99(1), 79–114.

<https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2017>

Liu, G., David, B.T., Trawczynski, M. y Fessler R.G. (2020). Advances in Pluripotent Stem Cells: History, Mechanisms, Technologies, and Applications. *Stem Cell Rev and Rep* 16, 3–32.

<https://doi.org/10.1007/s12015-019-09935-x>

López Rubio, M. (2021). *Reprogramación Celular: Un Descubrimiento De Ciencia Ficción*. Biochemical Detectives.

<https://biochemicaldetectives.wordpress.com/tag/reprogramacion-celular/>

Shigeo Saito, Ying-Chu Lin, Yukio Nakamura, Richard Eckner, Kenly Wuputra, Kung-Kai Kuo,

Chang-Shen Lin & Kazunari K. Yokoyama. (2019). Potential application of cell

reprogramming techniques for cancer research. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 76, 45–65. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2924-7>

Wilmut, I., Sullivan, G., & Chambers, I. (2011). The evolving biology of cell

reprogramming. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 366(1575), 2183–2197. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0051>

Yamashita, T., & Abe, K. (2016). Recent Progress in Cell Reprogramming Technology for Cell Transplantation Therapy. *Neurología médico-quirúrgica*, 56(3), 97–101.

<https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2015-0309>